

Débora Bianca de Almeida Santos

O paracetamol mata? Hábitos de consumo na população portuguesa.

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina Legal submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Mestre Isabel Sofia Dias da Silva

Categoria – Doutoranda

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar

Co-orientador – Professora Doutora Maria da Graça Lobo

Categoria – Professora Auxiliar

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar

Dedicatória

Aos meus pais, a quem devo o que sou hoje e o que serei amanhã.

Agradecimentos

À minha orientadora Mestre Isabel Silva e à minha co-orientadora Prof. Doutora Graça Lobo agradeço por terem aceitado orientar a presente dissertação de mestrado e por toda a disponibilidade dispensada e empenho demonstrado na realização da dissertação. Os seus conhecimentos científicos e motivação foram essenciais para o desenvolvimento de todo o trabalho.

Aos responsáveis pela divulgação do questionário da Universidade da Beira Interior, Universidade Portucalense, Universidade do Minho, Universidade dos Açores, Universidade de Évora e Universidade Nova de Lisboa e Instituto Politécnico de Bragança, Instituto Politécnico de Setúbal, Instituto Politécnico de Viseu, Instituto Politécnico de Coimbra e Instituto Politécnico de Castelo Branco, agradeço pela disponibilidade demonstrada para divulgação do mesmo.

Um muito obrigado a todos os que aceitaram e colaboraram na cedência de dados para o estudo em questão. Sem vocês não seria possível.

Aos meus colegas e amigos por todo o carinho e motivação ao longo deste percurso.

Ao Rafael, pela motivação constante, compreensão e carinho que me permitiram chegar até aqui.

Aos meus familiares, por todo o interesse, apoio e amor demonstrado.

Aos meus pais, sempre presentes, por sempre me deixarem guiar o meu percurso como achava melhor, confiando nas minhas decisões, aplaudindo sempre em todas as vitórias e ajudando a levantar a cada derrota.

Resumo

O paracetamol ou acetaminofeno é um dos medicamentos antipiréticos e analgésicos não sujeitos a receita médica mais populares e consumidos em todo o mundo devido à sua eficácia, baixo custo e fácil acesso. É usado no alívio de dores leves a moderadas e considerado um fármaco seguro, com menos efeitos adversos que os outros analgésicos. A sua farmacocinética é conhecida, mas os seus mecanismos de ação continuam a ser alvo de debate, sendo consensual a inibição das ciclooxygenases 1 e 2 como principal mecanismo de ação. O consumo inadequado do paracetamol pode causar lesões hepáticas e renais graves, por vezes fatais, quer em caso de intoxicações voluntárias ou acidentais, quer devido a fatores inerentes ao indivíduo (genética, idade, comorbilidades, medicação) ou aos seus hábitos de consumo (chá, álcool, tabaco) que poderão determinar a ocorrência de toxicidade com doses terapêuticas.

Nesse sentido, foi realizado um questionário *online* que foi divulgado por e-mail institucional quer na Universidade do Porto, quer noutras Universidades e Institutos de Ensino Superior de Portugal e em redes sociais, com o objetivo de avaliar os perfis de consumo do paracetamol da população em estudo, correlacionando esses dados com perfis de consumo de álcool, tabaco e hábitos alimentares ou medicação associada assim como outras morbididades que podem influenciar a toxicidade do paracetamol. Outros objetivos do trabalho foram conhecer a extensão do consumo de paracetamol ou de medicamentos que contêm este analgésico mais frequentemente utilizados, as situações mais comuns que levam os indivíduos a consumir paracetamol e a opinião destes indivíduos acerca da interação do paracetamol com outros medicamentos e efeitos adversos do medicamento por excesso de dose.

De 4105 questionários respondidos, 4005 cumpriram os requisitos para serem considerados na amostra. Esta amostra foi constituída por 69 % de mulheres e 31 % de homens e 59 % de indivíduos residem na região Norte, 14 % na região Centro, 26 % na região Sul e 1 % nas Regiões Autónomas. 76 % dos indivíduos têm idade compreendida entre os 18 e os 30 anos, 23 % entre os 30 e os 60 anos e 1 % entre os 60 e os 90 anos. Dos 4005 indivíduos, 69 % têm formação académica superior, 30,1 % o 12º ano, 0,7 % o 9º ano de escolaridade ou menos e apenas 0,1 % têm o 4º ano ou menos. Relativamente à área de atividade profissional, verificou-se que a maioria (60 %) são estudantes, 31 % da área das ciências técnicas, 4 % da saúde, 3 % desempregados e apenas 2 % das ciências sociais e humanas. Constatou-se que 100 % da amostra já consumiu paracetamol, sendo

o ben-u-ron o medicamento mais consumido (99 %). Por outro lado, a maioria dos indivíduos (94 %) já o fez sem indicação médica, mas 84 % apenas o faz pontualmente, quando é necessário. As dores de cabeça (73 %) e a febre (62 %) são os principais motivos que levam os indivíduos a consumir paracetamol. Confirmou-se também que 35 % dos indivíduos faz apenas uma toma para aliviar a dor no momento e que de um modo geral a maioria tem um perfil de consumo que não excede a dose máxima diária recomendada. Se por um lado os indivíduos da amostra estão divididos quanto à opinião acerca da interferência do paracetamol com outros medicamentos, por outro lado a maioria dos indivíduos (77 %) está consciente dos efeitos secundários que o medicamento pode provocar por excesso de dose. 90 % dos indivíduos assumiram que recomendariam a outra pessoa. Da amostra total, apenas 2 % dos indivíduos afirmaram já se ter sentido mal após tomar paracetamol. Quando caracterizada esta população observou-se que todos eles à exceção de 3 possuíam algum fator que contribui para a hepatotoxicidade do paracetamol.

De acordo com os resultados obtidos, podemos inferir que a população portuguesa toma o paracetamol ou fármacos que contêm o paracetamol maioritariamente em situações de dores de cabeça ou febre e que já o fez sem indicação médica. Embora a grande maioria dos inquiridos tenha consciência que toma o paracetamol e que este possa ter efeitos secundários, quase todos recomendam a sua toma. De um modo geral, a toma é feita com doses que não ultrapassam a dose máxima diária recomendada. Considerando que uma grande parte da amostra possui algum fator que pode contribuir para a hepatotoxicidade do paracetamol, foram poucos os relatos de indivíduos que já se sentiram mal após a toma do paracetamol ou de algum medicamento que contém paracetamol. Todavia, será necessário corroborar os resultados obtidos aumentando a amostra sobretudo nos grupos com menor número de indivíduos, como o grupo da 3ª idade e região Centro, da mesma forma que modificar a forma de recolha dos dados. Embora possa haver alguns vieses no estudo efetuado e seja necessário mais solidez para se fazer uma extrapolação fidedigna para a população portuguesa, este foi porém, o primeiro trabalho que tentou demonstrar e traçar o perfil dos portugueses consumidores de paracetamol.

Palavras-chave: paracetamol, analgésico, metabolismo, hepatotoxicidade.

Abstract

Paracetamol or acetaminophen is one of the most widely nonprescription antipyretic and analgesic drugs used worldwide due its effectiveness, low cost and easy access. It is used to relieve mild to moderate pain and it is considered a safe drug, with fewer side effects than other analgesics. Its pharmacokinetics is well-known however, the mechanisms of action are still under discussion, but it is consensual that it acts through inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. Inadequate consumption of paracetamol can cause severe liver and renal damage, sometimes fatal, in case of voluntary or accidental overdose, but hepatotoxicity and renal damage may also occur with therapeutic doses, due to individual factors (e.g. genetics, age, co-morbidities) or consumption habits (tea, alcohol, tobacco).

Accordingly, an online questionnaire was divulged by institutional offices of University of Porto and other Portuguese Universities as also by social networks, in order to relate the consumption profiles of paracetamol with habits such alcohol consumption, smoking and obesity or factors such as medications associated or and co-morbidities on this same consumption. We also aimed at perform the characterization of paracetamol consumption, such as the extent how this practice takes place and what are the most frequently medicines with paracetamol in its composition, the most common situations that lead individuals to consume paracetamol and their opinion about the possible interaction of paracetamol with other drugs and adverse effects due to an overdose.

From the 4105 answered questionnaires, 4005 fulfilled the requirements to be included in the sample. This group comprised 69 % women and 31 % men and 59% of individuals living in the North region, 14 % in the Central region, 26 % in the South and 1 % in the Autonomous regions (Madeira and Açores Islands). 76 % of this population is aged between 18 and 30 years, 23 % between 30 and 60 years and 1 % between 60 and 90 years. Of the 4005 individuals, 69 % have high education, 30,1 % secondary education (12nd year), 0,7 % 9th year of schooling or less and only 0,1 % have the fourth grade or less. Concerning the professional activity area, it was found that the majority (60 %) are students, 31 % on the area of technical sciences, 4 % health professionals, 3 % were unemployed and only 2 % are on the social sciences and humanities. It was confirmed that 100 % of the sample have already consumed paracetamol, and ben-u-ron was the most consumed product (69 %). Moreover, most individuals (94 %) have already consumed without medical indication, but 84 % do it occasionally, when needed. Headaches (73 %) and fever (62 %) are the main reasons that lead individuals to consume paracetamol. It was also found that

35 % of individuals does only one take to relieve pain at the moment and in general most have a profile consumption that not exceed the maximum daily dose recommended. Although individuals in the sample are divided on the opinion about the interaction of paracetamol with other drugs, the majority (77 %) has the knowledge of the side effects that the drug may cause due an overdose. 90 % of subjects assumed to recommend the drug to someone else. Of the total sample, only 2 % of subjects reported indisposition after taking paracetamol and all of them except 3 elements had some factor that contributes to the hepatotoxicity of paracetamol.

According to the results obtained, we conclude that Portuguese population uses paracetamol or medicines containing paracetamol especially in situations of headaches or fever. Although the majority was aware that side effects may occur with the taking of paracetamol, they recommend it to other persons. In general, most individuals take doses that do not exceed the maximum daily dose recommended and only a few elements felt sick after taking paracetamol or medicines containing paracetamol, despite of the majority of the sample having some of the factors that contribute to the hepatotoxicity of paracetamol. However, to corroborate the results, it will be necessary an enlargement of the sample, especially in those groups with fewer elements like the senior group and the Central region, as well as to modify the data collection form. Although it may be occurred mistakes in this study and need more strength to make a reliable extrapolation to the Portuguese population, this was the first work that tried to demonstrate and trace the profile of Portuguese consumers of paracetamol.

Key words: paracetamol, analgesic, metabolism, hepatotoxicity.

Índice

1.Introdução.....	1
1.1.Paracetamol	1
1.1.1. Farmacocinética	2
1.1.2. Farmacodinâmica	9
1.1.3. Efeitos adversos	13
1.1.4. Intoxicação pelo paracetamol	27
1.2.Objetivos	33
2.Metodologia	35
2.1.Critérios de inclusão	35
2.2.Amostra.....	36
2.3. Questionário.....	36
2.4. Tratamento dos dados.....	37
3. Resultados e discussão	39
3.1. Caracterização da amostra.....	39
3.1.1. Caracterização sociodemográfica da amostra	39
3.1.2. Caracterização dos hábitos de consumo do estilo de vida da população....	44
3.1.3. Caracterização do perfil clínico da amostra	50
3.2. Estudo dos hábitos de consumo do paracetamol	55
3.2.1. Caracterização da amostra relativa ao consumo de paracetamol	55
4.Conclusão.....	71
Referências bibliográficas	75
Anexos	91

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura molecular da acetanilida, do paracetamol e da fenacetina	2
Figura 2: Metabolismo hepático do paracetamol	6
Figura 3: Mecanismo de inibição da síntese de prostaglandinas pelo paracetamol	10
Figura 4: Mecanismo de hepatotoxicidade do paracetamol	14
Figura 5: Efeitos do consumo agudo e crónico do álcool no metabolismo do paracetamol..	18
Figura 6: Efeitos do jejum na hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol	25
Figura 7: Nomograma de Rumack-Matthew	29
Figura 8: Representação gráfica da caracterização geográfica da amostra por regiões de Portugal	40
Figura 9: Representação gráfica da caracterização da população, 4005 indivíduos por atividade profissional	43
Figura 10: Representação gráfica da frequência do consumo de álcool na população em estudo	45
Figura 11: Representação gráfica dos hábitos relativos ao consumo de tabaco na amostra em estudo	46
Figura 12: Representação gráfica dos problemas de saúde que 29 % da amostra assinalou ter	51
Figura 13: Representação gráfica dos grupos etários que estão afetados pelas duas maiores morbididades que foram encontradas na amostra em estudo, o excesso de peso/obesidade e o colesterol elevado	52
Figura 14: Representação gráfica dos motivos que levam ao consumo de paracetamol. A percentagem é relativa ao número de indivíduos	60
Figura 15: Representação gráfica da dosagem de paracetamol que a nossa amostra indicou tomar	61

Lista de Tabelas

Tabela 1: Variação da biodisponibilidade e do tempo para atingir a concentração plasmática máxima do paracetamol consoante a via de administração	4
Tabela 2: Tabela das isoformas do CYP que estão envolvidas no metabolismo do paracetamol	8
Tabela 3: Sintomatologia da intoxicação pelo paracetamol	28
Tabela 4: Vantagens e desvantagens das vias de administração de NAC	32
Tabela 5: Tabela representativa da distribuição geográfica da amostra em estudo (4005 indivíduos)	39
Tabela 6: Tabela representativa da caracterização sociodemográfica da amostra em estudo (4005 indivíduos) por região	41
Tabela 7: Tabela da caracterização da amostra relativa à idade subdividida em três faixas etárias	42
Tabela 8: Tabela relativa à caracterização das habilitações literárias da amostra em estudo	42
Tabela 9: Tabela de caracterização dos hábitos alimentares da população em estudo (4005 indivíduos)	48
Tabela 10: Tabela de caracterização das morbididades diabetes, hipertensão, problemas renais e outros problemas na amostra, por faixa etária	54
Tabela 11: Tabela ilustrativa dos medicamentos que contêm paracetamol e que foram questionados acerca da sua toma	57
Tabela 12: Tabela representativa da frequência da toma de paracetamol	61
Tabela 13: Tabela demonstrativa da relação entre a dose de paracetamol tomada e a frequência de toma	63
Tabela 14: Tabela representativa da caracterização da amostra que respondeu sentirem-se mal após a toma do paracetamol relativa aos hábitos de consumo de álcool, tabaco, chá e medicação diária, à presença de obesidade e à dose que tomam e duração da toma	66
Tabela 15: Tabela representativa do padrão de consumo dos indivíduos que já se sentiram mal após o consumo de paracetamol	69

Lista de abreviaturas

AINE's	Analgésicos Anti-Inflamatórios Não Esteróides
ALT	Alanina Aminotransferase
AM404	N-araquidonoilfenolamina
AST	Aspartato Aminotransferase
CB1	Recetor canabinóide do tipo 1
cNOS	Óxido Nítrico Síntase constitutiva
COX	Ciclooxigenase
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
COX-3	Ciclooxigenase-3
COXIBE's	Inibidores seletivos da ciclooxigenase-2
DGS	Direção Geral de Saúde
ECG	Eletrocardiograma
eNOS	Óxido Nítrico Síntase endotelial
FAAH	<i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i> , Ácido Gordo Amida Hidrolase
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CYP	Citocromo P450
GSH	Glutathiona
GST	Glutathiona-S-Transferase
5-HT	5-Hidroxitriptamina, Serotonina
5-HT ₃	Recetor 5-HT do tipo 3 da serotonina
5-HT _{1B}	Recetor 5-HT do tipo 1B da serotonina
5-HT _{2A}	Recetor 5-HT do tipo 2A da serotonina
5-HT _{2C}	Recetor 5-HT do tipo 2C da serotonina
IHA	Insuficiência Hepática Aguda

IHF	Insuficiência Hepática Fulminante
INML	Instituto Nacional de Medicina Legal
iNOS	Óxido Nítrico Síntase indutível
INR	Relação Normalizada Internacional
INS	Inquérito Nacional de Saúde
IV	Via Intravenosa
NAC	N-acetilcisteína
NAFLD	Doença hepática gorda não alcoólica
NAPQI	N-acetil-p-benzo-quinona imina
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
nNOS	Óxido Nítrico Síntase neuronal
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Síntase
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGs	Prostaglandinas
PGH ₂	Prostaglandina H ₂
PGG ₂	Prostaglandina G ₂
POX	Peroxidase
PT	Tempo de protrombina
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SULT	Sulfotransferases
TC	Tomografia computadorizada
UGT	UDP-Glucuronosiltransferases

1. Introdução

1.1. Paracetamol

O paracetamol é um analgésico e antipirético recomendado como primeira linha de ação para o tratamento da dor (Klotz, 2012). A sua popularidade prende-se essencialmente com o facto de ser eficaz no alívio da dor ligeira a moderada, nomeadamente no alívio de cefaleias, estados gripais, dores músculo-esqueléticas e artríticas ligeiras a moderadas, dismenorreia e odontalgias, com poucos efeitos adversos quando comparado com os analgésicos anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) (Klotz, 2012; Bertolini *et al.*, 2006). Devido à sua eficácia e baixo custo, encontra-se entre os analgésicos não sujeitos a receita médica mais utilizados em todo o mundo (Klotz, 2012; De-Giorgio *et al.*, 2013; Graham *et al.*, 2013). Porém, o consumo generalizado do paracetamol é responsável pela ocorrência de intoxicações severas, por vezes fatais devido a lesão hepática e renal. Nos Estados Unidos da América a intoxicação por paracetamol é responsável por aproximadamente 50% dos casos de insuficiência hepática aguda (IHA) (Larson *et al.*, 2005). Em Portugal, nos anos de 2003 e 2004, o paracetamol foi detetado em 3,8 % e 9,1 % dos exames toxicológicos realizados no Serviço de Toxicologia Forense da Delegação do Norte e da Delegação do Sul respetivamente, do Instituto Nacional de Medicina Legal (INML). Já em 2005 o paracetamol foi detetado apenas em 1,5 % dos exames toxicológicos realizados no Serviço de Toxicologia Forense da Delegação do Sul (Ferreira *et al.*, 2008).

Origem do paracetamol

O paracetamol ou acetaminofeno foi sintetizado em 1878 por Morse e foi introduzido por von Mering para uso clínico em 1893 (Morse, 1878; Von Mering, 1893). No entanto, até 1950, a sua utilização estava limitada. Na década de 50, Brodie e Axelrod identificaram o paracetamol como sendo o metabolito ativo de dois fármacos analgésicos e antipiréticos usados, a acetanilida e a fenacetina, conduzindo os seus estudos à sua “redescoberta” como analgésico eficaz, indo substituir a fenacetina, cujos efeitos adversos gastrointestinais e renais levaram à sua retirada do mercado pela sua nefrotoxicidade (ver Figura 1) (Brodie e Axelrod, 1948). Desde que foi reintroduzido nos Estados Unidos em 1955 como substituto da fenacetina, o paracetamol tornou-se o analgésico e antipirético mais utilizado de primeira linha de ação para o tratamento da dor ligeira a moderada (Bertolini *et al.*, 2006).

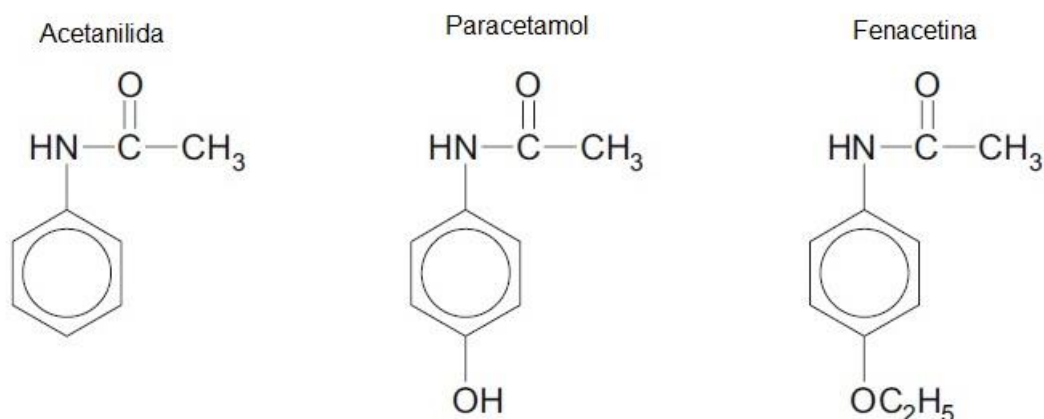


Figura 1: Estrutura molecular da acetanilida, do paracetamol e da fenacetina (adaptado de Bertolini *et al.*, 2006).

1.1.1. Farmacocinética

1.1.1.1. Vias de administração

O paracetamol pode ser administrado por via oral, retal ou intravenosa (Clissold, 1986). As formas de comercialização incluem comprimidos de libertação simples, comprimidos efervescentes, comprimidos de libertação prolongada, gotas para crianças, supositórios e ainda preparações para administração intravenosa (Graham *et al.*, 2013).

Nos adultos, a dose em comprimidos é de 500-1000 mg, tomados a cada 4-6 horas, conforme necessário, não devendo ultrapassar a dose máxima diária recomendada de 4000 mg. No caso das crianças, as doses recomendadas por via oral são de 10-15 mg/kg a cada 4-6 horas, não devendo exceder 5 tomas por dia (Bennett *et al.*, 1983; Goodman *et al.*, 2005).

As concentrações terapêuticas do paracetamol, quando administrado via oral, variam entre 5-20 mg/mL e o seu efeito analgésico tem início cerca de 30 minutos depois, dependendo se a toma foi feita em jejum ou com alimentos, e a sua duração total é de 4-6 horas (Albert, 1974).

1.1.1.2. Absorção

A taxa de absorção do paracetamol por via oral varia consoante a formulação administrada. Assim, para atingir a concentração plasmática máxima, na forma de comprimidos, o tempo varia entre 45 a 60 minutos, porém na forma de gotas ou xarope são necessários cerca de 30 minutos (Di Marzo *et al.*, 2004; Davis *et al.*, 1976). A formulação de comprimidos de libertação prolongada aumenta o tempo para atingir a concentração plasmática máxima para 60 a 120 minutos, mas o seu tempo de semi-vida plasmático é alargado para cerca de 5 horas (Douglas *et al.*, 1996).

A taxa de absorção depende da taxa de esvaziamento gástrico, isto é, quando o paracetamol é co-administrado com alimentos, a taxa de absorção do fármaco diminui. Quando se pretende um alívio rápido da dor, o paracetamol deve ser administrado em jejum ou no intervalo entre refeições (Stillings *et al.*, 2000).

O paracetamol é sujeito a um metabolismo de primeira passagem, com uma taxa de extração hepática de 0,11-0,37 em adultos (Borin e Ayres, 1989). Deste modo, a biodisponibilidade oral é cerca de 60 a 89 % (Anderson *et al.*, 1999) e o tempo semi-vida de absorção ronda os 4,5 minutos (Rawlins *et al.*, 1977).

A via rectal é uma via de administração errática e imprevisível quando comparada com a via oral (Cullen *et al.*, 1989). O tempo semi-vida médio de absorção é de cerca 35 minutos (Anderson *et al.*, 1999) e a biodisponibilidade do paracetamol, quando administrado por esta via, pode variar entre 24 a 98 % (Seideman *et al.*, 1980; Narvanen *et al.*, 1998; Coulthard *et al.*, 1998; Blume *et al.*, 1994; Montgomery *et al.*, 1995).

O tempo decorrido entre a administração do supositório e a sua absorção é um fator que dificulta a dosagem por via retal, que varia com o conteúdo da ampola rectal mas também com a velocidade de dissolução dos supositórios, que pode ser lenta. As concentrações plasmáticas máximas só são atingidas cerca de 2 a 4 horas após administração (Ward, 1999).

O excipiente dos supositórios é outro dos fatores que condiciona a velocidade de absorção e a dose de paracetamol administrado por esta via. A composição física dos supositórios pode variar de fabricante para fabricante. Se for do tipo lipofílico, o fármaco (hidrofílico) encontra-se suspenso numa base oleosa que atravessa melhor as membranas bi-lipídicas, atingindo maior biodisponibilidade do que os excipientes do tipo hidrofílico que têm maior dificuldade a penetrar as barreiras biológicas (Cullen *et al.*, 1989). A

administração de mais do que um supositório também torna a absorção imprevisível (Narvanen *et al.*, 1998).

A administração do paracetamol por via endovenosa ultrapassa o processo de absorção, atingindo concentrações plasmáticas máximas cerca de 15 minutos depois (OFIRMEV, 2010) (ver Tabela 1). Devido ao início rápido e eficácia da analgesia, a administração de paracetamol por via endovenosa é a mais apropriada no período peri-operatório (Golembiewski e Mueller, 2011).

Tabela 1: Variação da biodisponibilidade e do tempo para atingir a concentração plasmática máxima do paracetamol consoante a via de administração (adaptado de Golembiewski e Mueller, 2011)

Via de administração	Formulação	Biodisponibilidade	Tempo para atingir a concentração plasmática máxima
Oral	Comprimidos de libertação regular	Boa	45 a 60 minutos
	Comprimidos de libertação prolongada		60 a 120 minutos
	Gotas/xarope		30 minutos
Rectal	Supositórios	Errática e imprevisível	2 a 4 horas
Intravenosa	Solução injetável	Excelente	15 minutos

1.1.1.3. Distribuição

A ligação do paracetamol às proteínas plasmáticas é reduzida (10-25 %) (Clissold, 1986), sendo rápida e uniformemente distribuído pela maioria dos tecidos e fluídos corporais, com um volume de distribuição de cerca de 0,8 a 1 L/Kg (Prescott, 2001).

O paracetamol atravessa a placenta livremente (Levy *et al.*, 1975) bem como a barreira hemato-encefálica, atingindo a sua concentração máxima no líquido cefalorraquidiano em cerca de 2-3 horas após a administração (Anderson *et al.*, 1998).

Além disso, quando consumido em doses terapêuticas, é excretado em baixos níveis no leite materno, não representando risco para o lactante (Berlin *et al.*, 1980).

1.1.1.4. Metabolismo

As características lipofílicas dos fármacos, que permitem a sua passagem através das membranas biológicas e a sua difusão até ao seu local de ação dificultam a sua excreção. Assim, é necessário que estes sejam metabolizados em compostos mais hidrofílicos para que ocorra a sua eliminação do organismo e termine a sua atividade biológica. Como regra geral, as reações de biotransformação geram metabolitos mais polares e inativos que são mais facilmente excretados. Contudo, em alguns casos, geram-se metabolitos ativos, alguns com propriedades tóxicas (Goodman *et al.*, 2005).

As reações de biotransformação dos fármacos podem ser classificadas em reações funcionais de fase I ou reações biossintéticas (conjugação) de fase II. As reações de fase I incluem oxidação, redução e hidrólise, modificando a estrutura química da substância pela adição de grupos funcionais hidrofílicos. As reações de fase II, também chamadas de conjugação, incluem a glucoronidação, sulfatação, acetilação, metilação, conjugação com glutatona e conjugação com aminoácidos (glicina, cisteína, entre outros). Neste tipo de reações, as moléculas endógenas interagem com os grupos funcionais do xenobiótico ou dos grupos polares que foram introduzidos durante as reações de fase I. Os compostos formados, normalmente mais polares e hidrossolúveis, são rapidamente excretados pelo rim (Goodman *et al.*, 2005).

O paracetamol, tal como a maioria dos fármacos, passa pelo processo da biotransformação, mediado pela ação das enzimas presentes no organismo. É metabolizado maioritariamente no fígado e apenas cerca de 1 % deste fármaco é excretado inalterado pela urina (Bessems e Vermeulen, 2001).

Em doses terapêuticas, depois de absorvido, cerca de 90% do paracetamol é metabolizado através de reações de fase II, nomeadamente glucoronidação (50 a 70 %) e conjugação com o sulfato (25 a 35 %) ou com a cisteína (3 %), levando à formação de metabolitos inativos, que serão posteriormente eliminados pela urina (Davis *et al.*, 1976; Bessems e Vermeulen, 2001; Mackenzie *et al.*, 2005; Lindsay *et al.*, 2008). Estas reações são catalisadas pelas UDP-glucuronosiltransferases (UGT) (UGT1A1, 1A6, 1A9 e 2B15) e sulfotransferases (SULT) (SULT1A1, 1A3, 1A4 e 1E1), respetivamente (McGill e Jeschke,

2013; Kostrubsky *et al.*, 2005). Nos prematuros, recém-nascidos e crianças a maioria do paracetamol sofre conjugação com o sulfato (ver [Figura 2](#)) (Ji *et al.*, 2012; Zhao e Pickering, 2011).

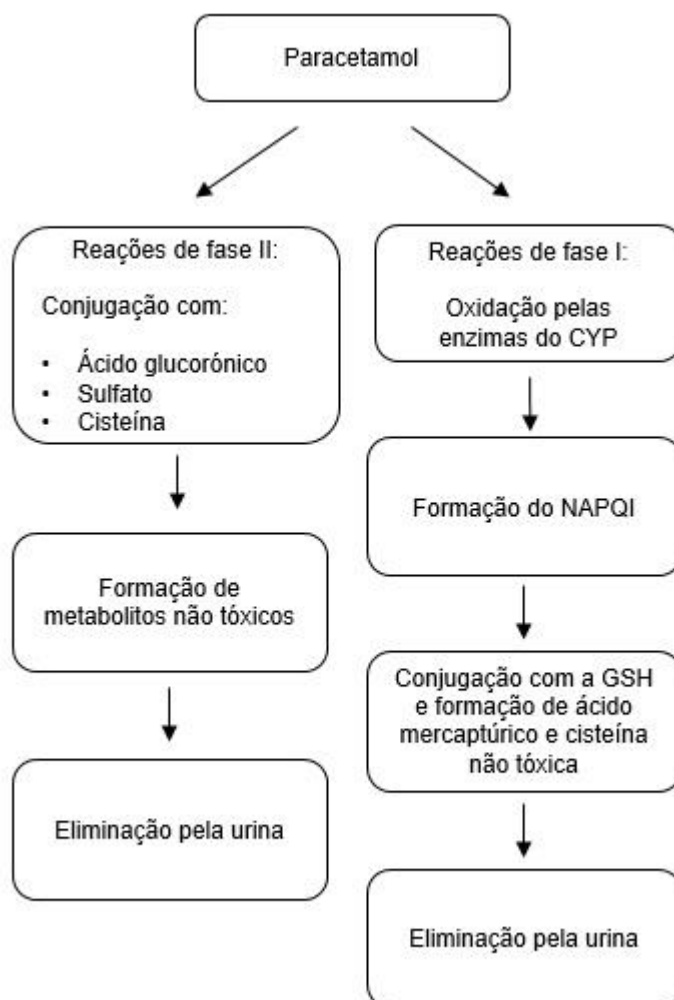


Figura 2: Metabolismo hepático do paracetamol. O paracetamol sofre reações de fase I e reações fase II. Através das reações de fase II, nomeadamente conjugação com ácido glucorónico, conjugação com sulfato e conjugação com cisteína, formando metabolitos inofensivos que são posteriormente eliminados na urina. Há ainda uma fração que é metabolizada através da oxidação pelas enzimas do Citocromo P450 (CYP) (reações de fase I), formando um metabolito altamente tóxico, a N-acetil-p-benzo-quinona imina (NAPQI), que sofre conjugação com a glutathione (GSH) e forma ácido mercaptúrico e cisteína não tóxica que são posteriormente eliminados também pela urina (adaptado de Lall e Paul, 1998).

O paracetamol restante (5 a 15 %) é oxidado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) (reações de fase I), resultando na formação de um metabolito altamente tóxico, a N-acetil-p-benzo-quinona imina (NAPQI) (Dahlin *et al.*, 1984; Corcoran *et al.*, 1980). Com doses terapêuticas de paracetamol, este metabolito é conjugado com a glutathione (GSH) (reações de fase II). O complexo resultante é então convertido em ácido mercaptúrico e cisteína não tóxica, metabolitos inativos que são eliminados pela urina (ver [Figura 2](#))

(Bessems e Vermeulen, 2001; Miller *et al.*, 1976). A ligação do NAPQI com a GSH pode ocorrer de forma espontânea ou pode ser catalisada por um grupo de enzimas denominado por Glutathione-S-Transferases (GST) (McGill e Jaeschke, 2013).

Papel das isoenzimas do citocromo P450 no metabolismo do paracetamol

As isoenzimas da família do CYP são responsáveis pela oxidação do paracetamol, levando à formação do metabolito tóxico NAPQI. Vários estudos têm sido realizados para averiguar a contribuição das várias isoformas do CYP na geração de NAPQI, principalmente as isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, que mais contribuem para a formação do metabolito tóxico (ver Tabela 2) (Raucy *et al.*, 1989; Hazai *et al.*, 2002; Dong *et al.*, 2000; Thummel *et al.*, 1993).

1.1.1.5. Excreção

A eliminação do paracetamol faz-se quase exclusivamente por via renal. Sendo o paracetamol um ácido orgânico fraco, moderadamente solúvel nos lípidos, sofre filtração glomerular com reabsorção tubular extensa, enquanto os seus metabolitos conjugados com ácido glucorónico e com sulfato, muito polares, são secretados pelos túbulos (Morris e Levy, 1984). O metabolito resultante da ligação do NAPQI com a GSH é inicialmente excretado na bÍlis, sendo posteriormente degradado por outros órgãos incluindo o fÍgado e os produtos resultantes dessa degradação posteriormente excretados na urina (Fischer *et al.*, 1985; Newton *et al.*, 1986; Whitehouse *et al.*, 1981).

Variação do tempo semi-vida de eliminação com a idade

No indivíduo saudável, o tempo semi-vida de eliminação do paracetamol é de aproximadamente 2 a 4 horas (Albert, 1974; Bennett *et al.*, 1983). No idoso (idade média de 80,9 anos) há um aumento significativo do tempo semi-vida média (Triggs *et al.*, 1975). O tempo semi-vida médio de eliminação é maior nos prematuros (cerca de 11 horas), enquanto nos recém-nascidos é de 4 a 5 horas (Hansen *et al.*, 1999).

Tabela 2: Tabela das isoformas do CYP que estão envolvidas no metabolismo do paracetamol. Está representada a isoforma, o modelo experimental onde foram realizados os ensaios, o resultado e a referência.

Isoforma	Modelo experimental	Resultados	Referência
CYP1A2	Microssomas de fígado humano	CYP1A2 contribui em cerca de 30 a 56% para o metabolismo do paracetamol	Raucy <i>et al.</i> , 1989
	Voluntários humanos	Administração omeprazol (indutor CYP1A2) não aumenta formação de NAPQI após administração de paracetamol	Sarich, <i>et al.</i> , 1997
CYP2A6	Micromossas de fígado humano	Em doses elevadas de paracetamol, a CYP2A6 contribui para a produção de NAPQI	Chen <i>et al.</i> , 1998
	Microssomas de fígado humano	Em doses elevadas de paracetamol, a CYP2A6 é uma das principais isoenzimas responsáveis pela toxicidade do paracetamol	Hazai <i>et al.</i> , 2002
CYP2D6	Microssomas de fígado humano	CYP2D6 contribui cerca de 4 a 22% na biotransformação do paracetamol a NAPQI, sobretudo em doses elevadas	Dong <i>et al.</i> , 2000
CYP3A4	Microssomas de fígado humano	CYP3A4 contribui cerca de 1 a 20% para o metabolismo total do paracetamol, especialmente em doses baixas	Thummel <i>et al.</i> , 1993
	Microssomas de fígado humano	Inibição da CYP3A4 não afetou a produção do NAPQI	Hazai, Vereczkey e Monostory, 2002
	Microssomas de animais experimentais	CYP3A4 é a principal isoenzima do CYP responsável pelo metabolismo do paracetamol a NAPQI	Laine <i>et al.</i> , 2009
CYP2E1	Microssomas de fígado humano	Contribui cerca de 30 a 78% para o metabolismo do paracetamol	Raucy <i>et al.</i> , 1989
	Humanos voluntários	CYP2E1 é responsável pela formação do NAPQI e a contribuição das restantes isoenzimas é insignificante	Manyike <i>et al.</i> , 2000
	Ratos <i>knockout</i> para o gene <i>cyp2e1</i> e ratos <i>wildtype</i>	Em doses analgésicas de paracetamol, ratos <i>knockout</i> mostraram menos sensibilidade aos efeitos hepatotóxicos do paracetamol do que os ratos <i>wildtype</i>	Lee <i>et al.</i> , 1996
	ratos <i>knockout</i> para o gene <i>cyp2e1</i> e ratos transgenicamente humanizados com CYP2E1 humana	Ratos <i>knockout</i> para o gene <i>cyp2e1</i> são mais resistentes à hepatotoxicidade do paracetamol do que os transgenicamente humanizados com a CYP2E1 humana	Cheung <i>et al.</i> , 2005

1.1.2.Farmacodinâmica

1.1.2.1. Mecanismos de ação

O paracetamol é um analgésico e antipirético com potência equivalente aos AINE's, assemelhando-se particularmente aos inibidores seletivos da ciclooxygenase-2 (COX-2). O seu efeito analgésico é mais fraco do que estes quando há inflamação, no entanto, é frequentemente preferido devido à sua melhor tolerância gastrointestinal (Graham *et al.*, 2013).

Apesar de ser um analgésico e antipirético com potência equivalente aos AINE's, o mecanismo de ação preciso do paracetamol permaneceu incerto durante vários anos, mas atualmente é consensual que resulta da inibição das ciclooxygenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2) através da função peroxidase destas isoenzimas (Graham *et al.*, 2013).

O efeito antipirético do paracetamol parece estar relacionado com a inibição da síntese de prostaglandinas no cérebro (Flower e Vane, 1972).

Todavia outros mecanismos adicionais de ação do paracetamol têm sido propostos, nomeadamente: inibição da via do óxido nítrico, interação com os mecanismos anti-nociceptivos da serotonina, dos canabinóides e dos opióides (Anderson, 2008; Graham *et al.*, 2013; Mattia e Coluzzi, 2009).

a) Prostaglandinas

As enzimas COX-1 e COX-2 são as duas formas principais da enzima prostaglandina H₂ sintetase e catalisam a conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas (PGs), tromboxanos e prostaciclina. As PGs são os mediadores da febre, da dor e da inflamação. Ambas as enzimas são bifuncionais, possuindo duas atividades distintas: a atividade ciclooxygenase (COX) e a atividade peroxidase (POX). A atividade COX permite a oxidação do ácido araquidónico em prostaglandina G₂ (PGG₂), que é um hidroperóxido, e a atividade POX catalisa o metabolismo da PGG₂ em prostaglandina H₂ (PGH₂) (ver Figura 3) (Chandrasekharan e Simmons, 2004; Mattia e Coluzzi, 2009).

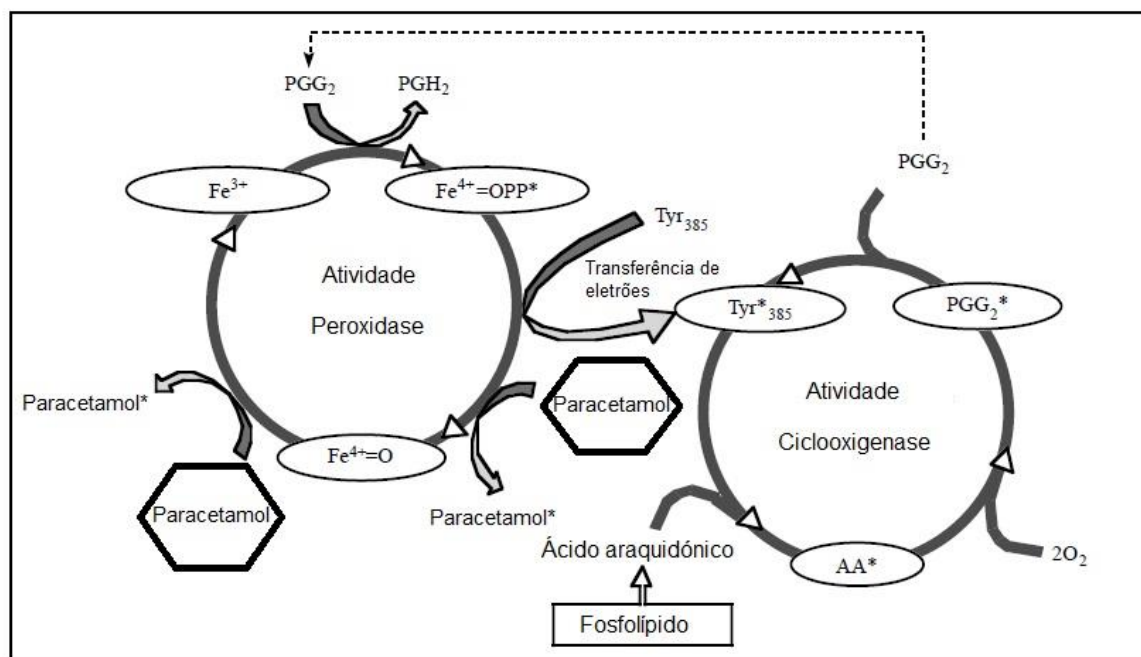


Figura 3: Mecanismo de inibição da síntese de prostaglandinas pelo paracetamol. Em primeiro lugar, o ácido araquidônico ganha duas moléculas de O_2 levando à formação da PGG_2 (via COX) e posteriormente a PGG_2 é reduzida a PGH_2 por dois elétrons (via POX). O metabolismo do ácido araquidônico a PGH_2 deve-se à ação da enzima Prostaglandina H_2 sintetase. A conversão do ácido araquidônico a PGG_2 está dependente da formação do radical-385 de Tirosina (Tyr^*_{385}) na COX que, por sua vez, depende da produção do radical catião protoporfirina IX de ferro ($Fe^{4+}=OPP^*$) na POX. A ação do paracetamol neste processo é de participar como agente redutor permitindo a redução do $Fe^{4+}=OPP^*$, fazendo com que haja uma diminuição da regeneração da Tyr^*_{385} e, consequentemente, a conversão do ácido araquidônico a PGG_2 diminui (adaptado de Mattia e Coluzzi, 2009).

As enzimas ciclooxygenases são sensíveis ao ambiente de oxidação local, que é influenciado pelos peróxidos orgânicos e pelos agentes redutores ou oxidantes. É necessário um agente redutor para converter a enzima COX da forma oxidada ativa (Fe^{4+}) na forma inativa (Fe^{3+}). Em preparações de células lisadas, é adicionado um agente redutor, geralmente um fenol. O paracetamol (para-acetil-amino-fenol) funciona como um substituto do fenol, atuando desse modo como agente redutor (Aronoff *et al.*, 2006; Mattia e Coluzzi, 2009). Apesar de não ter afinidade para o local ativo da COX, ele bloqueia a sua atividade através da redução da forma oxidada ativa na forma inativa. Em células intactas, quando os níveis de ácido araquidônico são baixos, o paracetamol é um forte inibidor da síntese das PGs, uma vez que bloqueia a regeneração fisiológica das peroxidases, interrompendo o processo. No entanto, em células lisadas, quando a concentração de hidroperóxidos é elevada, o paracetamol é um inibidor fraco da síntese de PGs (Ouellet e Percival, 2001; Mattia e Coluzzi, 2009).

O efeito inibitório do paracetamol na produção de prostaciclina é completamente bloqueado pelo butil-hidroperóxido (Boutaud *et al.*, 2002). Esta inibição da COX

dependente do peróxido explica o porquê do paracetamol não estar ativo em locais periféricos da inflamação, onde as concentrações de peróxido são altas, enquanto está ativo no cérebro, onde as concentrações de peróxido são baixas. O paracetamol inibe de forma seletiva a atividade COX nas células com um baixo estado oxidante (células endoteliais), mas é ineficaz nas células com elevado estado oxidante (e.g. plaquetas) (Lucas *et al.*, 2005). A inibição seletiva da COX pelo paracetamol no Sistema Nervoso Central (SNC) explica a ausência de efeitos adversos gastro-intestinais e de efeito anti-agregante plaquetar. Do mesmo modo se explica a baixa atividade anti-inflamatória periférica deste composto (Graham e Scott, 2005, Mattia e Coluzzi, 2009).

Uma segunda hipótese sugere que o paracetamol atua pela inibição seletiva de uma isoforma particular da enzima COX, a ciclooxygenase-3 (COX-3) (Chandrasekharan *et al.*, 2002). A presença desta enzima pode explicar as ações farmacológicas do paracetamol e de outros fármacos que são inibidores fracos das COX-1 e COX-2 (Botting e Ayoub, 2005). Contudo, apesar de a COX-3 ser uma variante da COX-1, a sua sequência genética codifica uma proteína que difere da COX-1 e da COX-2 ao nível da sequência genética e da função, não possuindo atividade ciclooxygenase (Snipes *et al.*, 2005). Assim, é pouco provável que a COX-3 seja o alvo do paracetamol. Um estudo de Warner e colaboradores demonstrou que, numa grande variedade de tecidos de ratos, a produção dos prostanóides depende da COX-1 e da COX-2, não havendo evidências do envolvimento da COX-3 na produção dos mesmos (Warner *et al.*, 2004).

b) Serotonina

Vários estudos suportam a hipótese de que o efeito anti-nociceptivo central do paracetamol está relacionado com a modulação da via serotoninérgica (serotonina; 5-hidroxitriptamina; 5-HT) da dor. Recentemente foi demonstrado que os anti-eméticos tropisetron e granisetron, antagonistas do recetor 5-HT do tipo 3 (5-HT₃) da serotonina, quando co-administrados com o paracetamol, bloqueavam completamente o seu efeito analgésico e antipirético (Pickering *et al.*, 2006). Outros antagonistas dos recetores 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} da serotonina também bloqueiam o mecanismo anti-nociceptivo do paracetamol. A depleção da 5-HT no cérebro bloqueia a ação analgésica do paracetamol (Pini *et al.*, 1996). No entanto, a ativação do sistema serotoninérgico pelo paracetamol deve ocorrer de forma indireta, uma vez que o paracetamol não possui afinidade para os recetores 5-HT da serotonina (Pelissier *et al.*, 1996).

c) Opióides

A interação do paracetamol com as vias opioidérgicas também tem sido proposta como um possível mecanismo de ação analgésica do paracetamol (Raffa *et al.*, 2000).

A ação anti-nociceptiva do paracetamol foi estudada em ratos, através da injeção deste composto na zona espinhal ou alternativamente na zona supra-espinhal. Posteriormente, voltou-se a analisar a ação anti-nociceptiva do paracetamol, mas desta vez administrando-o nos dois locais em simultâneo e, surpreendentemente verificaram que, quando o paracetamol foi administrado em ambos os locais, o seu efeito analgésico foi amplificado. Esta propriedade do paracetamol foi denominada de “auto-sinergia”. Assim sendo, procedeu-se à administração de naloxona, um antagonista opióide, e observou-se que a naloxona atenuava de forma significativa a auto-sinergia do paracetamol quando administrada ao nível espinhal ou subcutaneamente, mas não quando a administração era feita ao nível supra-espinhal (Raffa *et al.*, 2000). Tendo em conta que o paracetamol não tem afinidade para os recetores opióides (Raffa e Codd, 1996), estes dados sugerem que são os opióides endógenos que contribuem para o mecanismo de anti-nocicepção do paracetamol ao nível espinhal (Toussaint *et al.*, 2010).

d) Canabinóides

O efeito analgésico do paracetamol pode ainda estar relacionado com a ativação indireta dos recetores canabinóides do tipo 1 (CB1) (Bertolini *et al.*, 2006). O paracetamol por si só não se liga aos recetores canabinóides (Mallet *et al.*, 2008), mas um dos seus metabolitos apresenta atividade semelhante aos canabinóides (Hogestatt *et al.*, 2005). Deste modo, o paracetamol pode ativar o sistema endocanabinóide de uma forma indireta, atuando como um pró-fármaco (Toussaint *et al.*, 2010). O paracetamol é desacetilado formando a sua amina primária, o p-aminofenol. Este, por sua vez, sofre conjugação com o ácido araquidónico no cérebro através da ação da enzima ácido gordo amida hidrolase (*Fatty acid amide hydrolase*, FAAH), originando o composto N-araquidonoilfenolamina (AM404) (Hogestatt *et al.*, 2005). A inibição da FAAH suprime o efeito anti-nociceptivo do paracetamol, sugerindo que a ação analgésica do paracetamol está relacionada com a formação do metabolito AM404 (Mallet *et al.*, 2008). Uma vez que este metabolito é um inibidor da recaptação do endocanabinóide anandamida, o AM404 pode ativar indiretamente os recetores CB1, aumentando a biodisponibilidade deste canabinóide na fenda sináptica para se ligar a mais recetores, produzindo uma maior analgesia no cérebro (Mattia e Coluzzi, 2009).

e) Óxido nítrico

Outro mecanismo que pode contribuir para a ação analgésica do paracetamol é a inibição da enzima óxido nítrico síntase (NOS). A via L-arginina-óxido nítrico é ativada pela substância P e pelo N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e a sua ativação facilita a transmissão da nocicepção (Bujalska, 2004). A ativação do recetor NMDA do glutamato gera óxido nítrico (NO) e a inibição da síntese do NO pode atenuar a nocicepção, dependendo do estímulo doloroso (Godfrey *et al.*, 2007).

Existem vários subtipos de NOS. Um dos subtipos está constitutivamente ativo (cNOS) e outro é indutível (iNOS) e está relacionado com os processos inflamatórios. O cNOS pode ser subdividido em NOS neuronal (nNOS), localizado no SNC e no Sistema Nervoso Periférico, e em NOS endotelial (eNOS), localizado nas células endoteliais (Ryu *et al.*, 2000). Utilizando um inibidor não-específico para os vários subtipos de NOS, um inibidor específico da nNOS e um inibidor específico da iNOS verificou-se que todos potenciaram o efeito anti-nociceptivo produzido pelo paracetamol (Bujalska e Gumulka, 2001), sugerindo que o paracetamol pode atuar como inibidor da NOS, atenuando assim a nocicepção. Outro estudo demonstrou que o mesmo inibidor não específico para os subtipos de NOS e o mesmo inibidor específico da nNOS, quando administrados por via intratecal, potenciaram os efeitos analgésicos do paracetamol. O mesmo não se verificou com a utilização do mesmo inibidor específico da iNOS. Assim sendo, a iNOS estará envolvida apenas nas ações periféricas do paracetamol (Bujalska, 2003). Deste modo, os inibidores da atividade da NOS produzem anti-nocicepção e aumentam significativamente a ação analgésica do paracetamol. Além disso, o paracetamol parece também inibir a hiperalgesia mediada pela substância P (Bujalska, 2004).

1.1.3. Efeitos adversos

1.1.3.1. Hepatotoxicidade

De um modo geral, o paracetamol é considerado um fármaco seguro. Contudo, em situações de sobredosagem, pode causar hepatotoxicidade (McClain *et al.*, 1988). Foram caracterizados dois padrões distintos de hepatotoxicidade pelo paracetamol. Um deles resulta de uma sobredosagem intencional, em que o indivíduo tenta o suicídio (McClain *et al.*, 1988; Schiodt *et al.*, 1997; Makin *et al.*, 1995). Nestes casos o intoxicado pode desenvolver IHA muitas vezes associada a insuficiência renal e falência de vários órgãos,

a menos que haja um tratamento apropriado logo após a ocorrência da intoxicação (Makin *et al.*, 1995). O segundo padrão de hepatotoxicidade ocorre devido a administrações de doses tóxicas de paracetamol com objetivo curativo, ocorrendo por isso de forma acidental (McClain *et al.*, 1988; Schiodt *et al.*, 1997).

Quando o paracetamol é administrado em doses terapêuticas a quantidade de NAPQI formada é normalmente inativada pela conjugação com GSH. Quando as doses administradas são elevadas, o metabolismo e a excreção sofrem alterações. Nos adultos, a ingestão de uma única dose de paracetamol de 15 g ou mais leva à saturação das vias de glucoronidação e sulfatação hepáticas, desviando o processo metabólico para o sistema CYP. Assim sendo, a produção de NAPQI é aumentada. A depleção dos níveis de GSH acima de 70 % favorece a acumulação deste metabolito, promovendo a geração de aductos que levam a um processo irreversível de lesão hepatocelular (ver [Figura 4](#)) (Slattery *et al.*, 1987).

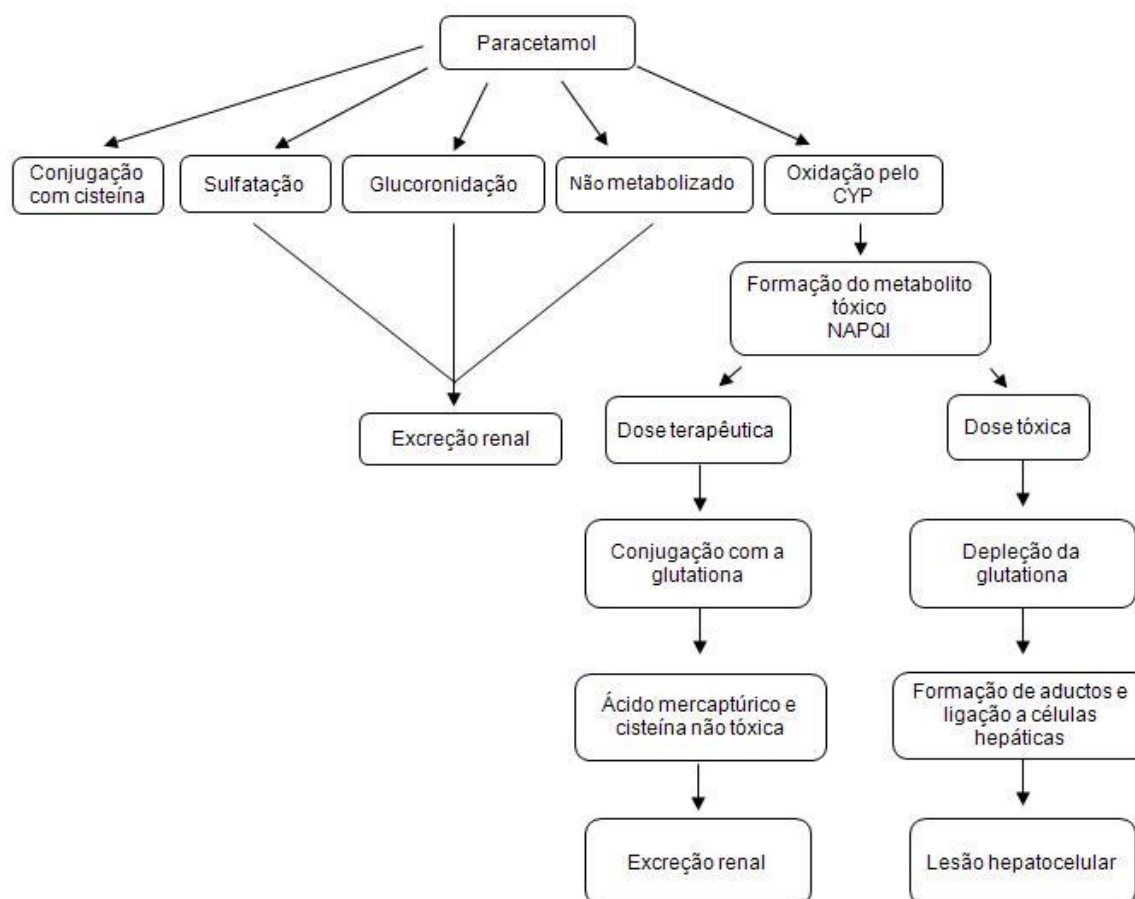


Figura 4: Mecanismo de hepatotoxicidade do paracetamol. Quando o paracetamol é consumido em doses terapêuticas, o metabolito tóxico do paracetamol sofre reação de conjugação com a glutatona produzindo metabolitos não tóxicos que são posteriormente eliminados na urina. No entanto, quando consumido em doses elevadas, deixa de haver glutatona suficiente para se ligar ao NAPQI. Deste modo, ocorre a ligação do NAPQI a células hepáticas, promovendo a lesão hepatocelular (adaptado de Lall e Paul, 1998).

De forma a evitar a ocorrência de hepatotoxicidade por sobredosagem acidental de paracetamol, a dose nunca deve exceder a dose máxima recomendada, deve ser ajustada ao peso do doente e ter em conta vários fatores que poderão influenciar a hepatotoxicidade, nomeadamente a idade, fatores genéticos, álcool, outros medicamentos, estado nutricional, tabagismo e hepatopatias (Twycross *et al.*, 2013; Vale, 2011), .

Fatores que influenciam a toxicidade:

a) Idade

A hepatotoxicidade causada pelo paracetamol é menos frequente nas crianças, ocorrendo quando a dose excede os 140 mg/kg (Rumack, 1984). A hepatotoxicidade nas crianças é menos grave do que nos adultos e raramente é fatal, mesmo nos casos em que a concentração plasmática de paracetamol atinge níveis que seriam hepatotóxicos nos adultos. Uma possível explicação são as diferenças metabólicas entre crianças e adultos, nomeadamente ao nível da ontogenia das enzimas do CYP responsáveis pela biotransformação do paracetamol em NAPQI (Peterson e Rumack, 1981; Hines, 2007; Johnsrud *et al.*, 2003).

A idade igual ou superior a 40 anos deve ser considerada como um fator de risco independente para o desenvolvimento de insuficiência hepática fulminante (IHF) e mortalidade após intoxicação com paracetamol. Schmidt verificou que, apesar da intoxicação com paracetamol ser mais frequente em indivíduos com idades compreendidas entre os 15 e os 24 anos, a IHF e a morte ocorrem mais frequentemente em indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos. Assim, estes indivíduos devem ser considerados de “alto risco”, particularmente quando estão presentes outros fatores como por exemplo o abuso regular de álcool (Schmidt, 2005).

b) Genética

A resposta individual aos fármacos é variável para doses iguais do fármaco, podendo resultar em falta de eficácia ou em efeitos laterais indesejados, isto é, um determinado fármaco pode provocar efeitos adversos num determinado indivíduo e não ter qualquer efeito noutro indivíduo (Kupiec *et al.*, 2006; Rang *et al.*, 2012). Essa variação pode ser devido a fatores farmacocinéticos (excesso ou insuficiente concentração do fármaco no local de ação), farmacodinâmicos (maior ou menor efeito do fármaco a partir de uma

dada concentração no local de ação devido a diferenças inter-individuais ao nível do alvo principal do fármaco), idiossincráticos (reação qualitativamente anormal que ocorre apenas em alguns indivíduos expostos) ou farmacogenéticos (Rang *et al.*, 2012).

A variação na resposta aos fármacos está relacionada principalmente com diferenças na constituição genética dos indivíduos, podendo também ser de origem fisiológica, fisiopatológica ou ambiental (Kupiec *et al.*, 2006; Musshoff *et al.*, 2010). As diferenças inter-individuais no fenótipo são frequentemente causadas por polimorfismos genéticos (Kupiec *et al.*, 2006). O tipo de polimorfismo genético mais comum envolve a substituição, a deleção ou a inserção de um único nucleotídeo na sequência de DNA, e é denominado de polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism*, SNP), podendo ter como resultado a perda da síntese de proteínas, uma síntese de proteínas anormal ou uma taxa anormal de síntese de proteínas (Rang *et al.*, 2012). Têm sido identificados polimorfismos em genes que codificam enzimas envolvidas na biotransformação dos fármacos, proteínas transportadoras de fármacos, e alvos ou recetores de fármacos. Deste modo, os produtos genéticos polimórficos podem afetar a eficácia e fiabilidade dos fármacos, podendo causar efeitos adversos (Kupiec *et al.*, 2006; Musshoff *et al.*, 2010).

A variabilidade genética explica o desenvolvimento de insuficiência hepática aguda em indivíduos que tomaram doses terapêuticas de paracetamol (Zhao e Pickering, 2011; Court *et al.*, 2001).

No caso do paracetamol, os genes que têm importância na variabilidade genética incluem aqueles que codificam as enzimas relevantes para a sua metabolização e eliminação, nomeadamente as UGT e as SULT, assim como as enzimas do CYP, responsáveis por converter o paracetamol no metabolito NAPQI que é hepatotóxico (Court *et al.*, 2013).

Sendo a glucoronidação hepática um dos principais mecanismos pelo qual o paracetamol é eliminado do organismo, os polimorfismos nos genes que codificam as UGT envolvidas no metabolismo do paracetamol podem explicar a variabilidade genética individual na glucoronidação do paracetamol, bem como o risco variável de lesão hepática após sobredosagem com paracetamol (Court *et al.*, 2013). Deste modo, vários trabalhos têm sido realizados no estudo de polimorfismos genéticos que possam estar envolvidos na metabolização e na eliminação do paracetamol do organismo.

Recentemente, a influência de três SNPs localizados na região partilhada UGT1A-3'UTR (rs10929303, rs1042640, rs8330) na atividade de glucoronidação do paracetamol

com diferentes concentrações do fármaco (concentração terapêutica, concentração de sobredosagem e concentração intermédia) foi estudada. Dos três SNPs, o rs8330 foi o único associado com o fenótipo de glucoronidação em todas as concentrações de paracetamol estudadas. É provável que este seja o biomarcador mais potente da glucoronidação do paracetamol ao longo de uma ampla gama de doses do mesmo (Court *et al.*, 2013). O mesmo estudo permitiu identificar variantes genéticas associadas com a suscetibilidade de IHA em doentes com historial de consumo crónico de concentrações elevadas de paracetamol. Confirmou-se que nestes indivíduos a frequência dos genótipos UGT1A-3'UTRs era reduzida, demonstrando o efeito protetor do alelo variante, resultando numa detoxificação mais ampla do paracetamol sob a via da glucoronidação. No entanto, isto não se verificou em doentes que desenvolveram IHA por sobredosagem intencional de paracetamol. Esta diferença pode dever-se ao facto dos doentes que apresentam sobredosagem intencional ingerirem elevadas quantidades de fármaco numa única toma, de tal forma que a via da glucoronidação fica saturada, independentemente do genótipo que apresentam. Pelo contrário, os doentes que sofrem de intoxicação acidental, apesar de normalmente ingerirem quantidades mais elevadas de paracetamol, fazem-no durante um longo período de tempo, resultando numa dose diária menor que não satura a via da glucoronidação, permitindo a influência da variante rs8330 (Court *et al.*, 2013).

Um outro estudo avaliou um polimorfismo comum no gene humano CD44 (I479T) (Court *et al.*, 2014). Este gene tinha sido associado ao aumento dos níveis dos biomarcadores séricos de lesão hepática em voluntários que consumiam paracetamol de um modo crónico (Watkins *et al.*, 2006; Harrill *et al.*, 2009). Neste estudo concluiu-se que o polimorfismo CD44 rs1467558 está relacionado com a IHA induzida pelo paracetamol em caso de sobredosagem acidental, sobretudo em doentes homozigóticos para o alelo A da variante CD44 (Court *et al.*, 2014). Estes dados são consistentes com os dados de outros estudos que demonstraram que este mesmo polimorfismo estava associado ao aumento dos níveis plasmáticos de Alanina Aminotransferase (ALT), um biomarcador de lesão hepática, em indivíduos saudáveis que consumiram a dose máxima recomendada de paracetamol durante duas semanas (Watkins *et al.*, 2006; Harrill *et al.*, 2009).

Um outro polimorfismo que parece estar associado com o risco de hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol é o CYP3A5 rs776746, sendo que o alelo A está presente com mais frequência em doentes que apresentam IHA induzida pelo paracetamol de forma intencional do que em doentes portadores de IHA devido a outras causas (Court *et al.*, 2014). Estes dados são coerentes com os dados obtidos noutro estudo que verificou que em indivíduos portadores do alelo A rs776746 ocorre maior formação do NAPQI pelo

CYP3A5 do que em indivíduos portadores do alelo G mas em que falta a enzima CYP3A5 ativa devido a erros no *splicing* (Kuehl *et al.*, 2001).

c) **Álcool**

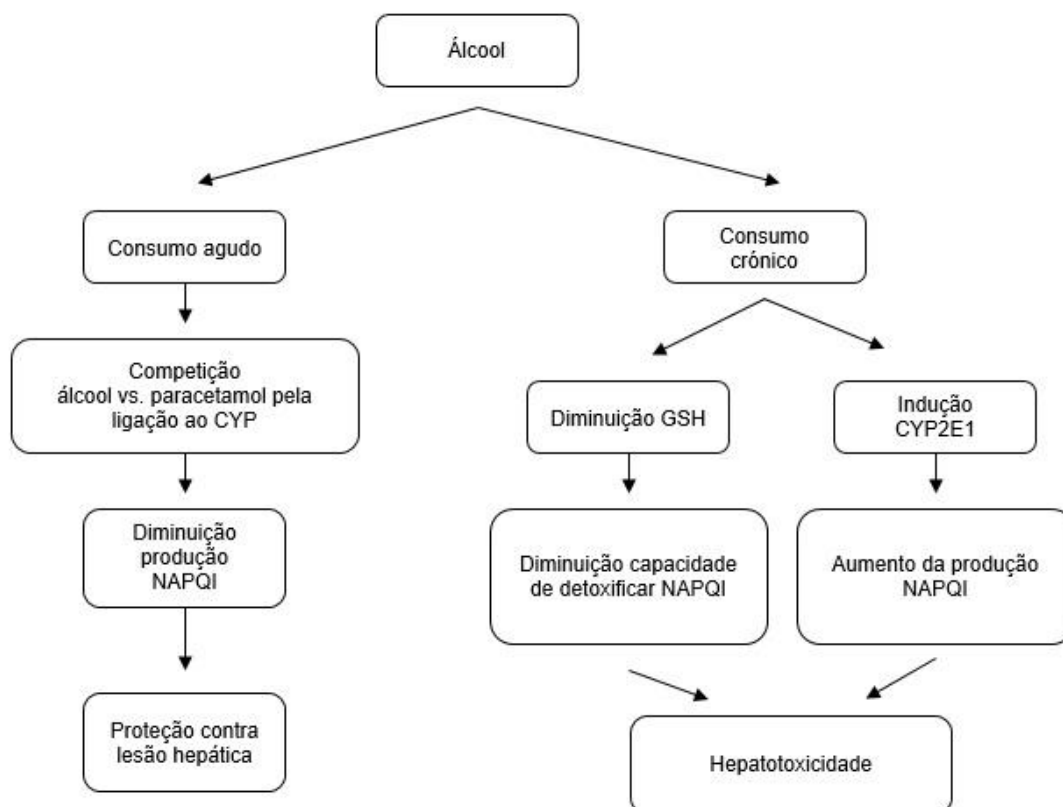


Figura 5: Efeitos do consumo agudo e crônico do álcool no metabolismo do paracetamol. O consumo de álcool pode ter dois efeitos distintos na hepatotoxicidade mediada pelo paracetamol. Se por um lado o consumo agudo de álcool protege os indivíduos contra uma possível lesão hepática, na medida em que o álcool compete com o paracetamol pela ligação ao CYP, promovendo uma diminuição da produção de NAPQI, por outro lado o consumo crônico de álcool promove a diminuição das reservas de GSH e induz a CYP2E1, provocando a diminuição da capacidade para detoxificar o NAPQI e o aumento da produção deste composto, respetivamente, levando à ocorrência de hepatotoxicidade (adaptado de Tanaka *et al.*, 2000).

O consumo de álcool está relacionado com a incidência de hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol (Tanaka *et al.*, 2000). No entanto, o consumo agudo e crônico de álcool podem ter efeitos opostos na hepatotoxicidade causada pelo paracetamol. O consumo agudo de álcool inibe o metabolismo oxidativo potencialmente tóxico do paracetamol e protege contra uma possível lesão hepática. Este efeito protetor deve-se ao facto do etanol competir com o paracetamol para a via metabólica, resultando numa menor formação de NAPQI (Tanaka *et al.*, 2000, Thummel *et al.*, 1988). O efeito protetor do etanol

diminui progressivamente à medida os seus níveis plasmáticos vão baixando (Prescott, 2000). Assim, após a eliminação do álcool do organismo a suscetibilidade à toxicidade pode aumentar (Thummel *et al.*, 2000). Por outro lado, o consumo crónico de álcool aumenta a toxicidade e letalidade do paracetamol e afeta o metabolismo hepático do paracetamol de duas formas distintas, baixando os níveis da GSH hepática reduzindo a capacidade para detoxificar o NAPQI, ou através da indução do CYP2E1, fazendo com que a proporção de paracetamol convertida em NAPQI aumente. Isto causará hepatotoxicidade mesmo com doses que são geralmente consideradas seguras (ver [Figura 5](#)) (Tanaka *et al.*, 2000; Riordan e Williams, 2002).

O álcool pode aumentar a suscetibilidade à ocorrência de hepatotoxicidade pelo paracetamol, dependendo da quantidade ingerida, da duração da ingestão do mesmo e do tempo relativo das ingestões de álcool e de paracetamol (Thummel *et al.*, 2000). Uma vez que a dose mínima de paracetamol considerada segura não é conhecida quando há consumo crónico de álcool, deve evitar-se o consumo de paracetamol por completo, sobretudo durante os períodos de abstinência (Tanaka *et al.*, 2000).

d) Café e chá

A cafeína e a teofilina são compostos pertencentes à família das metilxantinas que estão presentes no café (cafeína) e no chá (teofilina e cafeína), porém, os seus níveis são superiores no chá (5 %) do que no café, tendo em conta que atualmente os grãos de café têm apenas cerca de 1,5 % de cafeína (Vuong, 2014). Quando consumidas em excesso, a cafeína e a teofilina podem não só provocar reações adversas (Higdon e Frei, 2006), como interferir com a eficácia de alguns fármacos modificando as suas vias de metabolização (Higdon e Frei, 2006; Carrillo e Benitez, 2000). Vários estudos demonstraram que, quando utilizada em combinação com alguns analgésicos, a cafeína potencia o efeito analgésico dos mesmos, funcionando assim como analgésico adjuvante (Laska *et al.*, 1984). Recentemente, um estudo realizado por Renner e colaboradores demonstrou que a cafeína, quando administrada com o paracetamol, potencia o seu efeito anti-nociceptivo (Renner *et al.*, 2007).

Entretanto os chás, além de possuírem cafeína e teofilina podem também conter outras substâncias que poderão igualmente interferir com as vias de metabolização que o paracetamol e outros fármacos utilizam, alterando os efeitos que esses fármacos têm no organismo. Um estudo realizado por Jang e colaboradores avaliou o efeito de 116 suplementos alimentares na indução e inibição da expressão das isoenzimas CYP1A2,

CYP2C11, CYP2D1, CYP2E1 e CYP3A1 em ratos, bem como o efeito de alguns chás. Observaram que alguns chás não tiveram qualquer efeito em nenhuma das isoformas estudadas, mas outros induziram ou inibiram algumas das isoformas. O chá verde, por exemplo, induziu a CYP1A2 e inibiu a CYP2C11. Assim, os indivíduos que tomem paracetamol simultaneamente com chá verde, que induz a isoforma CYP1A2, vão ter um aumento da metabolização deste fármaco, uma eliminação mais rápida do organismo e uma redução da sua atividade analgésica. Por outro lado, os fármacos que são biotransformados pela isoforma CYP2C11, ingeridos simultaneamente com chá verde, que inibe esta enzima, vão ter os seus níveis plasmáticos aumentados e o seu tempo semi-vida prolongado, podendo resultar na ocorrência de toxicidade (Jang *et al.*, 2004). Outros estudos foram avaliar qual o efeito de extrato de chá verde na proteção ou agravamento da hepatotoxicidade mediada pelo paracetamol. Verificaram que a exposição ao extrato antes da administração de paracetamol reduziu acentuadamente a ligação covalente do metabolito tóxico NAPQI às proteínas hepáticas, protegendo o fígado de lesão. Pelo contrário, se a toma de extrato de chá verde ocorria após a ingestão de paracetamol observava-se uma redução dramática de GSH disponível, agravando deste modo a hepatotoxicidade (Lu *et al.*, 2013; Salminen *et al.*, 2012).

e) Interações medicamentosas

Existem vários agentes farmacológicos que interferem com as isoenzimas do CYP relacionadas com o metabolismo do paracetamol, incluindo o fenobarbital, a fenitoína, a primidona e a isoniazida (Kalsi, 2011). Os contraceptivos orais também têm interferência no metabolismo do paracetamol (Miners *et al.*, 1983).

Fenobarbital

O fenobarbital é um medicamento antiepilético e anticonvulsivo, também utilizado como sedativo e tranquilizante (INFARMED, 2012). A co-administração do fenobarbital com o paracetamol tem sido associada ao aumento da toxicidade deste, embora a toxicidade possa não estar relacionada com a indução do CYP, mas sim com a supressão do processo de glucoronidação e com o aumento da formação de NAPQI (Kalsi, 2011; Kostrubsky *et al.*, 2005).

Um estudo investigou a influência da administração de uma dose única de fenobarbital na hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em ratos, tendo-se concluído

que o mecanismo pelo qual o fenobarbital aumenta a hepatotoxicidade do paracetamol não envolve as isoenzimas do CYP (Doudar e Ahmed, 1987). Outros estudos realizados vieram confirmar que o fenobarbital apenas induz a CYP2B6 e a CYP3A4, mas não a CYP2E1, a principal enzima responsável pelo metabolismo do paracetamol (Hariparsad *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2010; Edwards *et al.*, 2003). Outros trabalhos realizados em modelos *in vitro* demonstraram que a co-administração de fenobarbital suprime a glucoronidação, nomeadamente as isoenzimas UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B15, que estão relacionadas com a toxicidade (Kostrubsky *et al.*, 2005; Mutlib *et al.*, 2006). Mitchell e colaboradores reportaram ainda um aumento na produção de NAPQI com a administração simultânea de doses não tóxicas de fenobarbital e paracetamol (Mitchell *et al.*, 1974).

Deste modo, apesar de não existirem muitos dados acerca de doentes intoxicados com paracetamol, estes estudos sugerem que o fenobarbital atua sobre o processo de glucoronidação hepática, fazendo com que uma maior quantidade de paracetamol seja metabolizada em NAPQI, sem induzir as isoenzimas do CYP (Kalsi, 2011).

Fenitoína

A fenitoína é um fármaco que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antiepiléticos e anticonvulsivantes (INFARMED, 2012). Em trabalhos realizados com modelos *in vitro*, observou-se que a fenitoína inibe a glucoronidação do paracetamol (Kostrubsky *et al.*, 2005). Pelo contrário, num estudo *in vivo*, concluiu-se que a administração de fenitoína em voluntários tratados com doses terapêuticas de paracetamol aumentou os níveis dos conjugados com ácido glucorónico, comparativamente aos conjugados com ácido mercaptúrico e com cisteína. Estes dados sugerem que a fenitoína não provoca no homem o aumento da hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol devido à redução da glucoronidação (Tomlinson *et al.*, 1996; Prescott *et al.*, 1981).

Outros estudos descrevem o aumento da hepatotoxicidade pelo paracetamol induzido pela fenitoína, mas a maioria deles tem em conta outros fatores que contribuem para esse aumento, não sendo por isso estudos fiáveis (Suchin *et al.*, 2005; Cook *et al.*, 2007; Bray *et al.*, 1992). Rumack defende que a fenitoína não aumenta a hepatotoxicidade pelo paracetamol (Rumack, 2004).

Assim, atualmente não existem dados suficientes que permitam afirmar que a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol é mais grave ou mais comum em doentes epiléticos que tomam fenitoína cronicamente (Kalsi, 2011).

Primidona

A primidona está incluída no grupo dos medicamentos anticonvulsivantes (INFARMED, 2012) e é metabolizada em fenobarbital *in vivo* (Bogan e Smith, 1968). Foi realizado um estudo em que a primidona foi tomada juntamente com outros medicamentos em doentes epiléticos de forma a comparar a farmacocinética do paracetamol relativamente ao grupo de indivíduos saudáveis. Este estudo apenas permitiu concluir que, de um modo geral, os fármacos antiepiléticos aumentam o metabolismo hepático de primeira passagem do paracetamol, não permitindo tirar conclusões acerca do efeito deste fármaco por si só (Perucca e Richens, 1979). Apesar de não existirem estudos específicos acerca da interação do paracetamol com a primidona, tendo em conta que a primidona é metabolizada em fenobarbital, supõe-se que o seu risco seja semelhante ao do fenobarbital, ou seja, que aumente o risco de hepatotoxicidade do paracetamol através da redução do processo de glucoronidação, resultando num aumento do metabolismo oxidativo do paracetamol a NAPQI (Kalsi, 2011).

Isoniazida

A isoniazida é um medicamento tuberculostático (INFARMED, 2012) que pode inibir ou induzir o metabolismo do paracetamol, através da sua interação com a CYP2E1 (Zand *et al.*, 1993). Quando a administração de isoniazida é feita simultaneamente com paracetamol, verifica-se uma diminuição da produção de NAPQI. No entanto, este efeito inibitório na isoniazida ocorre apenas enquanto os dois fármacos são administrados simultaneamente devido à inibição competitiva pelo CYP2E1, sendo que os níveis de produção de NAPQI voltam à normalidade após a cessação do tratamento com isoniazida (Zand *et al.*, 1993; Epstein *et al.*, 1991).

Atualmente, não há conclusões acerca do potencial que a isoniazida apresenta para aumentar o risco de hepatotoxicidade após sobredosagem com paracetamol. No entanto, tendo em conta que a isoniazida é capaz de induzir a CYP2E1, os indivíduos que apresentam níveis tóxicos de paracetamol devem ser considerados de “alto-risco”. Além disso, também não existem evidências conclusivas que permitam determinar o intervalo de tempo entre a ingestão da isoniazida e a indução da CYP2E1. Deste modo, de forma a reduzir o potencial risco para os indivíduos, a ingestão de isoniazida com o paracetamol, simultaneamente ou não, deve ser considerada de “alto-risco” para a hepatotoxicidade pelo paracetamol (Kalsi, 2011).

Contraceptivos orais

Vários estudos têm-se debruçado acerca da influência que os contraceptivos orais, compostos por estrogénio e progesterona (pílula combinada), podem ter no metabolismo do paracetamol. Sabendo que os estrogénios são indutores do CYP, os estudos concluíram que os contraceptivos orais com estrogénios na sua composição induzem a glucoronidação e o metabolismo oxidativo do paracetamol. Uma vez que a toma da “pílula combinada” é feita cronicamente, pode ser considerada um fator de risco associado ao desenvolvimento de hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol nas mulheres que fazem este tipo de contraceção (Miners *et al.*, 1983; Kulo *et al.*, 2014).

Omeprazol

O omeprazol é um medicamento anti-ulceroso muito utilizado, pertencente à classe dos inibidores da bomba de prótons, que reduz a secreção de ácido no estômago (INFARMED, 2012). O tratamento de gastrites e úlceras gastroduodenais com omeprazol é feito cronicamente, por vezes ao longo de vários anos. Apesar de vários estudos desenvolvidos em humanos (Sarich *et al.*, 1997), ou em ratos (Melzer *et al.*, 1995), terem demonstrado que o omeprazol não interfere na metabolização do paracetamol, há que ter em consideração que os ensaios foram realizados em indivíduos saudáveis e em animais (ratos) sem prévia exposição prolongada ao omeprazol. Há apenas um estudo em que os voluntários humanos foram previamente expostos, durante 7 dias, ao omeprazol, e que afirma não ter havido aumento da formação de NAPQI. Estes resultados não se podem extrapolar para a realidade em que o uso crónico deste fármaco como anti-ulceroso decorre ao longo de vários anos. Sabendo que o omeprazol é um indutor da isoforma CYP1A2 (Sarich *et al.*, 1997), e também substrato da isoforma CYP3A4 tal como o paracetamol, a possibilidade de aumento da formação do metabolito NAPQI (via CYP1A2) ou então de uma diminuição da concentração plasmática do paracetamol ou do omeprazol (via CYP3A4) não pode ser excluída nos indivíduos que tomam cronicamente o omeprazol e que, a um dado momento, necessitam de consumir paracetamol para tratar uma situação dolorosa (e.g. uma extração de um dente, uma entorse) (Azenbacher e Azenbacherova, 2001).

f) Estado nutricional

Jejum

O jejum promove a redução dos níveis hepáticos de GSH e leva ao aumento do metabolismo pela via do CYP, principalmente no caso de alcoolismo crónico. Promove ainda a diminuição do metabolismo do paracetamol pela via da glucoronidação hepática (Riordan e Williams, 2002).

O consumo crónico de álcool diminui a concentração plasmática de GSH. Este facto pode ser o resultado de uma redução da libertação da GSH pelo fígado ou de um aumento do catabolismo da GSH. As reservas de GSH podem ainda sofrer depleção devido a uma má alimentação, principalmente pela baixa ingestão de proteínas, que é muito comum nos indivíduos alcoólicos crónicos (McClain *et al.*, 1980; Lauterburg e Velez, 1988; Seifert *et al.*, 1993). Foi demonstrado que a depleção da GSH devido a uma alimentação pobre em proteínas aumenta a hepatotoxicidade do paracetamol (McClain *et al.*, 1980).

É de notar que o jejum pode causar hepatotoxicidade pelo paracetamol com doses terapêuticas, mesmo sem a presença de alcoolismo (Whitcomb e Block, 1994). O jejum pode aumentar a hepatotoxicidade pelo paracetamol causando várias alterações no seu metabolismo, nomeadamente causando o “desvio” da glucoronidação para o CYP (Whitcomb e Block, 1994). Isto ocorre porque tanto a taxa de paracetamol que se encontra disponível para sofrer conjugação como a taxa de glucoronidação dependem das reservas de hidratos de carbono existentes no fígado. Num determinado indivíduo que se encontre em jejum, há uma redução significativa dessas taxas quando comparadas com indivíduos que se alimentam normalmente. Esta diferença deve-se ao facto de que nos indivíduos que estão em jejum ou que passam fome, as vias hepáticas dirigem-se para a gliconeogénese, ocorrendo uma diminuição dos precursores de glicose disponíveis para a glucoronidação (ver [Figura 6](#)) (Whitcomb e Block, 1994). Deste modo, verifica-se uma redução nas reservas de GSH devido à alimentação deficiente (McClain *et al.*, 1980; Lauterburg e Velez, 1988).

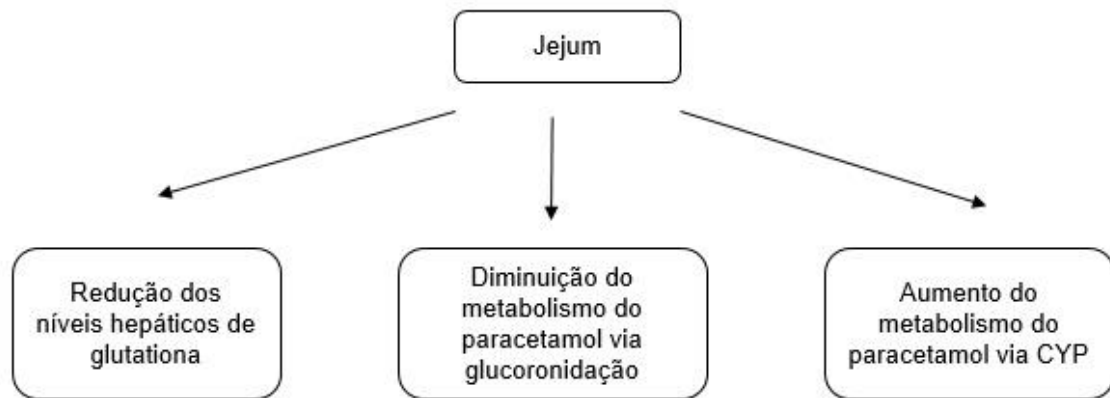


Figura 6: Efeitos do jejum na hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol. O jejum pode interferir na hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol através da redução dos níveis hepáticos de glutathione, pela diminuição do metabolismo do paracetamol pela via da glucoronidação ou pelo aumento do metabolismo do paracetamol via CYP (adaptado de Riordan e Williams, 2002).

Obesidade

O estado de obesidade pode gerar uma patologia hepática conhecida como doença hepática gorda não alcoólica (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD). Esta lesão hepática pode aumentar o risco de ocorrência de hepatotoxicidade pelo paracetamol nos indivíduos obesos (Michaut *et al.*, 2014). A atividade aumentada da isoforma CYP2E1 nos indivíduos com estas patologias e a diminuição das reservas hepáticas de GSH fazem com que haja uma maior produção e menor detoxificação de NAPQI nestes indivíduos (Michaut *et al.*, 2014; Aubert *et al.*, 2011). No entanto, existem fatores que podem proteger os indivíduos obesos com NAFLD da hepatotoxicidade mediada pelo paracetamol (Michaut *et al.*, 2014). Estes indivíduos têm menor absorção gastrointestinal e maior volume de distribuição, levando à diminuição dos níveis plasmáticos de paracetamol e, consequentemente, menor risco de ocorrência de hepatotoxicidade (Lee *et al.*, 1981; Abernethy *et al.*, 1982; Michaut *et al.*, 2014). Além disso, também parecem ter uma maior taxa de glucoronidação hepática e uma diminuição da atividade da isoforma CYP3A4, resultando na diminuição da produção do metabolito tóxico do paracetamol, o NAPQI, reduzindo o risco de hepatotoxicidade (Michaut *et al.*, 2014; Abernethy *et al.*, 1983; Kolwankar *et al.*, 2007).

g) Tabagismo

O fumo do tabaco contém um número razoável de substâncias capazes de induzir o CYP, nomeadamente a isoforma CYP1A2 e, deste modo, potenciar a hepatotoxicidade do paracetamol através do aumento do metabolismo oxidativo do mesmo (Schmidt e Dalhoff, 2003). O consumo crónico do tabaco está amplamente difundido na população e os indivíduos intoxicados com paracetamol não são exceção, devendo o tabagismo ser considerado um fator de risco independente para a ocorrência hepatotoxicidade grave, IHA e morte numa intoxicação por paracetamol. Os fumadores devem ser considerados como doentes de risco, qualquer que seja a causa do aumento da hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol associada ao consumo de tabaco (Schmidt e Dalhoff, 2003). Este risco é independente da quantidade de tabaco consumida, uma vez que foi feito o doseamento desta isoforma CYP1A2 em fumadores passivos, tendo-se verificado um aumento desta isoenzima nestes indivíduos (Dong *et al.*, 1998).

h) Hepatopatias

A informação acerca do uso de paracetamol em indivíduos com doenças hepáticas não é muito concisa, porém tem sido referido que o paracetamol pode ser administrado nos indivíduos com doenças hepáticas crónicas, sem as agravar (Benson, 1983; Forrest *et al.*, 1979). Além disso, o metabolismo do paracetamol parece ser normal em doentes com patologia hepática, embora o tempo semi-vida de eliminação esteja aumentado nestes indivíduos (Forrest *et al.*, 1979).

No entanto, o contrário também tem sido demonstrado, isto é, as hepatites crónicas, especialmente as hepatites alcoólicas, agravam o risco de mortalidade após intoxicação com paracetamol (Schmidt *et al.*, 2002). Um exemplo referenciado é o da hepatite C, que pode aumentar o risco de desenvolver uma lesão hepática aguda após a ingestão de doses tóxicas de paracetamol (Nguyen *et al.*, 2008).

Nos insuficientes hepáticos é necessário monitorizar a função deste órgão durante o período de tratamento com paracetamol e a sua administração deve decorrer no menor período de tempo possível (Graham *et al.*, 2005). Além disso, estes indivíduos devem ser esclarecidos acerca do uso criterioso do paracetamol e da sua potencial toxicidade (Nguyen *et al.*, 2008).

1.1.3.2. Nefrotoxicidade

O rim é o segundo órgão mais afetado pela toxicidade do paracetamol, sendo que a disfunção renal ocorre em cerca de 25% dos indivíduos com hepatotoxicidade significativa e em mais de 50% nos casos que desenvolvem insuficiência hepática (Bertolini *et al.*, 2006).

Quase todos os indivíduos com lesão hepática grave necessitam de fazer hemodiálise, devido ao aparecimento de lesão renal acentuada (Campbell e Baylis, 1992). Contudo, pode haver o aparecimento de insuficiência renal na ausência de hepatotoxicidade (Campbell e Baylis, 1992; Prescott *et al.*, 1982).

Contrariamente aos distúrbios do fígado, que se manifestam 2 a 4 dias após intoxicação com paracetamol, a insuficiência renal, caso se desenvolva, só se torna evidente após uma semana, e regressa à normalidade 2 a 3 semanas após a ingestão (Cobden *et al.*, 1982).

A toxicidade renal do paracetamol tem sido avaliada com base no desenvolvimento de insuficiência renal crônica, especialmente a que resulta da nefropatia por analgésicos (Barrett, 1996). No entanto, os resultados têm sido inconclusivos. Se por um lado não há evidências suficientes para que se possa concluir que a utilização regular de paracetamol está relacionada com o aumento do risco de desenvolver uma doença renal crônica (Barrett, 1996), por outro lado, há estudos que demonstram o oposto (Fored *et al.*, 2001). Esta dificuldade em determinar o risco da utilização do paracetamol isolado pode estar relacionada com o uso frequente de combinações de analgésicos nas populações estudadas (Barrett, 1996).

1.1.4. Intoxicação pelo paracetamol

O reconhecimento precoce e o tratamento imediato dos indivíduos que consumiram uma dose tóxica de paracetamol são essenciais para minimizar a morbidade e a mortalidade. No entanto, esta tarefa é dificultada pela falta de sinais clínicos na fase inicial da intoxicação. A ausência de sintomas no intoxicado, logo após a ingestão, deve ser encarada pelos profissionais de saúde com cautela, uma vez que os primeiros sintomas após uma intoxicação por paracetamol podem ser os correspondentes a lesão hepática, que surge muitas horas após a ingestão, quando a administração de um antídoto já não é tão eficaz (Bertolini *et al.*, 2006).

Para avaliar se o indivíduo está em risco, o profissional de saúde deve determinar o tempo de ingestão, a quantidade e a formulação de paracetamol ingerido. Também é importante ter conhecimento das condições subjacentes que podem aumentar a suscetibilidade ao fármaco. Além disso, é importante considerar outras situações de intoxicação que apresentam um quadro clínico semelhante, de forma a fazer o diagnóstico diferencial correto (Farrell, 2014).

1.1.4.1. Exame físico/Sintomatologia

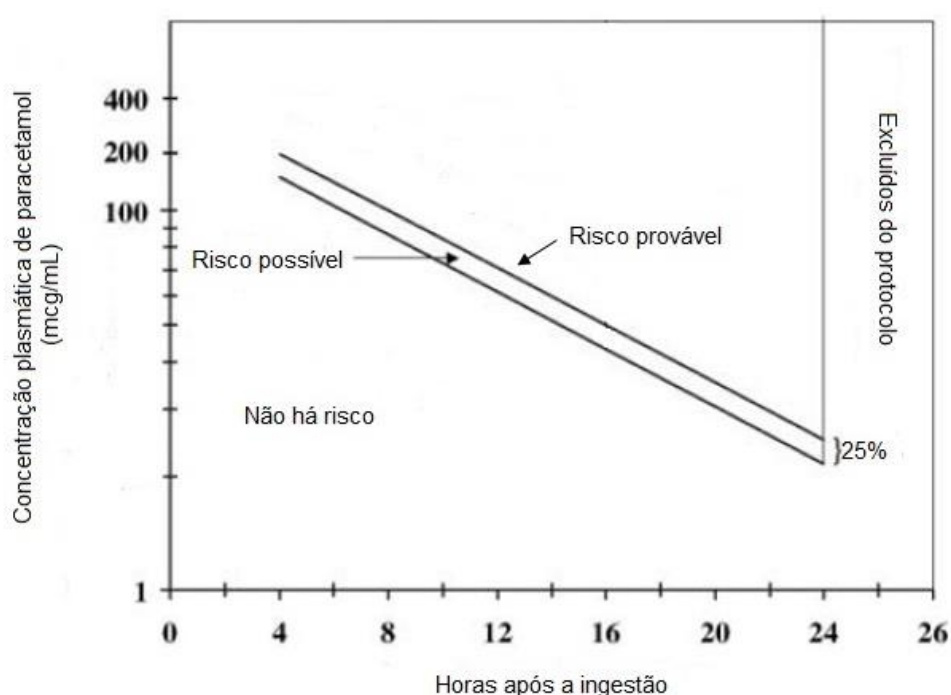
O quadro clínico de intoxicação aguda pelo paracetamol caracteriza-se por quatro fases distintas, que podem variar consoante o grau de hepatotoxicidade. Na Tabela 3 estão resumidos os sintomas característicos em indivíduos intoxicados pelo paracetamol (Lall e Paul, 1998; Aripin e Choonara, 2009).

Tabela 3: Sintomatologia da intoxicação pelo paracetamol.

	Tempo	Sintomas
Fase 1	24 horas	Assintomático
		Mal-estar
		Anorexia
		Náuseas
		Vómitos
		Palidez
		Sudorese
Fase 2	24 a 72 horas	Dor abdominal no quadrante superior direito
Fase 3	72 a 96 horas	Nauseas
		Vômitos
		Problemas de coagulação
		Icterícia
		Insuficiência hepática
		Encefalopatia
Fase 4	quatro dias a duas semanas	Depressão do SNC
		Hipotermia
		Acidose metabólica
		Hipoglicemia
		Convulsões
		Edema pulmonar

1.1.4.2. Diagnóstico

A determinação e interpretação dos níveis plasmáticos de paracetamol é a base para o diagnóstico e tratamento, mesmo na ausência de sintomas, devido ao tardio aparecimento de manifestações clínicas de toxicidade. Para tal, existe o chamado “nomograma de paracetamol”, que é utilizado para indicar a administração do antídoto N-acetilcisteína (NAC) segundo a concentração plasmática de paracetamol (mcg/mL) relacionada com o intervalo decorrido (horas) desde a ingestão do medicamento até à colheita de sangue (ver [Figura 7](#)) (Rumack, 2002).



[Figura 7](#): Nomograma de Rumack-Matthew (adaptado de Rumack, 2002).

O nomograma destina-se a fornecer aos médicos um método que permita prever se os doentes poderão ou não desenvolver toxicidade hepática após quantificação de um valor plasmático inicial. Dada a importância da absorção, a interpretação do risco de exposição através da utilização do nomograma foi restrita aos níveis obtidos a partir de 4 horas ou mais após ingestão aguda de paracetamol e termina 24 horas após a ingestão (Rumack, 2002).

A linha superior do nomograma é a linha “provável”. Cerca de 60% dos indivíduos com valores acima desta linha desenvolvem hepatotoxicidade. A linha inferior é a linha “possível”, que foi adicionada posteriormente a pedido da *Food and Drug Administration*

(FDA). Esta linha, também conhecida como linha de “tratamento”, dá uma margem de 25% de erro no caso de haver variações na medição da concentração plasmática de paracetamol ou quando há dúvidas em relação ao tempo de ingestão (Farrell, 2014).

O nomograma destina-se apenas a orientar uma decisão médica precoce em casos de ingestão aguda e não se destina a fornecer informações nos casos de ingestão crónica (Rumack, 2002). Além disso, não é válido para doentes que se apresentam mais de 24 horas após a ingestão, doentes com tempo de ingestão desconhecido, doentes com história de sobredosagem escalonada e doentes com história de ingestão supra-terapêutica repetida (Hodgman e Garrard, 2012; Farrell, 2014).

Além da determinação dos níveis plasmáticos de paracetamol, também é importante a avaliação de outros parâmetros, tais como:

- Testes de função hepática (McClain *et al.*, 1999; Farrell, 2014);
- Tempo de protrombina (PT) com relação normalizada internacional (INR) (Farrell, 2014; McClain *et al.*, 1999);
- Nível de glicose plasmático (Farrell, 2014);
- Eletrocardiograma (ECG) (Farrell, 2014);
- Testes de função renal (Zyoud *et al.*, 2011);
- Testes de função pancreática (Farrell, 2014);
- Nível de salicilatos (Farrell, 2014);
- Gasimetria arterial e amónia (Farrell, 2014).

Por vezes, pode ainda ser necessário requerer outros exames adicionais, tais como o exame de urina, tomografia computadorizada (TC), entre outros (Farrell, 2014).

1.1.4.3. Tratamento

O principal objetivo do tratamento é prevenir ou minimizar a lesão hepatocelular. O risco de ocorrência é determinado pela dose ingerida e pelo tempo decorrido desde a ingestão. Tanto uma dose que exceda os 150 mg/kg como uma dose desconhecida devem ser tratadas como potencialmente tóxicas (Aripin e Choonara, 2009).

1.1.4.3.1. Redução da absorção do paracetamol

As medidas usadas para prevenir a absorção do paracetamol somente são aplicáveis aos adultos e crianças acima dos 6 anos de idade, apenas quando a ingestão tiver ocorrido até uma hora antes (Aripin e Choonara, 2009).

Dos métodos utilizados para reduzir a absorção do paracetamol, a lavagem gástrica, o xarope de ipeca e o carvão ativado são os mais utilizados. Fez-se um estudo comparativo para avaliar a eficácia dos três métodos, tendo-se concluído que a administração oral de carvão ativado foi o método mais eficiente, isto é, produziu uma redução na concentração do paracetamol (52 %) *versus* a lavagem gástrica (39 %) ou o xarope de ipeca (41 %) (Underhill *et al.*, 1990).

1.1.4.3.2. Antídoto

N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína (NAC) é uma molécula composta pelo aminoácido L-cisteína conjugado com uma molécula de acetilo (Aripin e Choonara, 2009). Este aminoácido é necessário para a produção de GSH nas células e controla a taxa de produção da mesma, aumentando a produção de GSH, mas também se ligar diretamente ao NAPQI (Aripin e Choonara, 2009). Assim, a NAC atua no fígado de duas formas distintas. Em primeiro lugar, permite a eliminação do NAPQI produzido pelo metabolismo do paracetamol fornecendo grupos sulfidrílo que o neutralizam, impedindo a sua ligação a proteínas hepáticas. A toxicidade hepática é prevenida deste modo. A sua segunda ação deve-se à sua desacetilação para formar cisteína. Esta cisteína recém-formada pode ser utilizada pelas enzimas hepáticas para regenerar a GSH que por sua vez pode contribuir com outros grupos sulfidrílo (Mitchell *et al.*, 1973). A NAC deve ser administrada nas primeiras 8-10 horas após uma sobredosagem aguda de paracetamol, de forma a evitar a incidência de hepatotoxicidade e possível progressão para insuficiência hepática fulminante (Hogdman e Garrard, 2012). Apesar da eficácia da NAC diminuir progressivamente com o atraso no tratamento após as 8 horas, continua a ser recomendada para indivíduos que se apresentam tardiamente (> 12 horas) após o consumo de uma sobredosagem de paracetamol. Geralmente, estes indivíduos estão gravemente intoxicados e com mau prognóstico, no entanto, os benefícios da administração da NAC, mesmo que mínimos, podem fazer a diferença entre a vida e a morte do indivíduo (Prescott, 2005).

Os fatores que determinam a eficácia da NAC são a suscetibilidade individual, a gravidade da intoxicação e o tempo decorrido entre a ingestão e o início do tratamento com a NAC (Prescott, 2005).

A NAC encontra-se disponível para ser administrada por via oral ou por via intravenosa (IV) (Hodgman e Garrard, 2012). Embora as duas formas de administração de NAC sejam muito diferentes relativamente à duração e à dose total, ambas são muito eficazes no tratamento de intoxicações agudas com paracetamol (Buckley *et al.*, 1999), (Prescott, 2005). As vantagens e desvantagens de cada via de administração estão sumariadas na Tabela 4 (Prescott, 2005). Qualquer que seja a via escolhida, o fator determinante na recuperação do intoxicado é o intervalo entre a ingestão do paracetamol e o início do tratamento com NAC (Prescott, 2005).

No caso dos indivíduos se apresentarem após ingestão supra-terapêutica repetida, a apreciação é diferente. Entende-se por ingestão supra-terapêutica repetida num adulto a ingestão de mais do que uma dose de paracetamol durante um período superior a 8 horas, com mais do que 4 g ingeridas no intervalo de 24 horas (Daly *et al.*, 2004).

Tabela 4: Vantagens e desvantagens das vias de administração de NAC.

Via de administração	Vantagens	Desvantagens
Oral	Concentrações locais elevadas	Difícil de administrar quando há a ocorrência de náuseas e vômitos
	Mais segura, menos reações adversas	
	De primeira linha em indivíduos diagnosticados numa fase precoce, com intoxicações médias a moderadas sem complicações, em indivíduos com historial prévio de reações à NAC ou asmáticos	
IV	De primeira linha em indivíduos gravemente intoxicados, com diagnóstico tardio, suscetíveis à hepatotoxicidade pelo paracetamol, quando há náuseas e vômitos, co-ingestão com fármacos que possam interferir na absorção da NAC por via oral, alterações de consciência ou incapacidade de administração por via oral	Possibilidade de ocorrência de reações "anafilatóides", incluindo náuseas, vômitos, rubor, urticária e prurido
	Reduz a estadia no hospital e os custos inerentes	
	Menos inconveniente para os familiares e profissionais de saúde	
	Evita os problemas de absorção da NAC por via oral	

1.1.4.3.3. Transplante de fígado

A hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol pode, a certa altura, causar dano hepático suficientemente grave no qual seja necessário fazer um transplante de fígado para a sobrevivência do indivíduo (Bernal *et al.*, 1998). A mortalidade associada ao atraso dessa intervenção é significativa nos indivíduos com encefalopatia e falência múltipla de vários órgãos, cujo estado geral se deteriora antes de haver um enxerto compatível (Devlin *et al.*, 1995).

Os dados obtidos a partir do estudo realizado por Bernal e colaboradores sugerem que a realização de transplante hepático geralmente é eficaz nos casos graves de lesão hepática causada pelo paracetamol. No entanto, a falência de vários órgãos e a progressão rápida da insuficiência hepática podem limitar esta opção (Bernal *et al.*, 1998; Devlin *et al.*, 1995). Existem ainda dados que sugerem que a utilização de um fígado bio artificial como “ponte” até ao período de transplante pode, em alguns doentes, fornecer o suporte necessário para que o doente possa recuperar espontaneamente, deixando de ser necessário o transplante (Watanabe *et al.*, 1997).

O transplante pode muitas vezes salvar a vida dos doentes com insuficiência hepática fulminante. No entanto, este método apresenta algumas desvantagens, nomeadamente a imunossupressão ao longo da vida e suas consequências. É importante identificar os indivíduos que vão efetivamente morrer de IHF dos que podem recuperar espontaneamente com cuidados de suporte (Hodgman e Garrard, 2012).

1.2. Objetivos

Conhecendo a importância do paracetamol quer terapêutica, toxicológica e economicamente, achou-se pertinente estudar e tentar compreender os hábitos de consumo do paracetamol na população portuguesa com idade igual ou superior a 18 anos. Para tal, realizou-se um questionário *online*, que foi posteriormente divulgado nas redes sociais e nos e-mails institucionais de algumas universidades portuguesas. Os dados obtidos no questionário foram submetidos a análise descritiva e sempre que possível, estatística.

O presente estudo teve como objetivos:

- Conhecer a prevalência do consumo de paracetamol na população portuguesa;
- Avaliar a extensão do consumo do paracetamol e dos fármacos que contêm paracetamol mais frequentemente consumidos;
- Avaliar quais são as situações mais comuns que levam os indivíduos a consumir paracetamol;
- Avaliar a percepção e comportamento de risco por parte dos consumidores, designadamente no que diz respeito aos hábitos de consumo/estilo de vida que podem influenciar a toxicidade do fármaco, nomeadamente no que diz respeito ao consumo de álcool, tabagismo e hábitos alimentares e toma de medicação diária;
- Conhecer a opinião dos consumidores sobre a interação do paracetamol com outros fármacos e sobre os seus efeitos adversos;
- Associar os padrões de consumo do paracetamol aos possíveis efeitos desse comportamento nos indivíduos.

2. Metodologia

De forma a cumprir o objetivo principal do trabalho, estudar os hábitos de consumo do paracetamol na população portuguesa, foi elaborado um questionário (ver anexo) que seguidamente foi divulgado *online* e esteve disponível entre os meses de Janeiro e Abril de 2014. A escolha deste formato prendeu-se com o facto de se tornar de fácil divulgação e acesso, permitindo não só chegar a uma amostra maior, como mais diversificada. O questionário foi divulgado por *e-mail* institucional na Universidade do Porto e noutras Universidades e Institutos Politécnicos de Ensino Superior portugueses que acederam ao pedido de divulgação. As Universidades que divulgaram o questionário foram: Universidade da Beira Interior, Universidade Portucalense, Universidade do Minho, Universidade dos Açores, Universidade de Évora e Universidade Nova de Lisboa; enquanto os Institutos Politécnicos que facultaram o questionário por e-mail institucional foram: Instituto Politécnico de Bragança, Instituto Politécnico de Setúbal, Instituto Politécnico de Viseu, Instituto Politécnico de Coimbra e Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Para tentar abranger não só a população do meio académico, o mesmo questionário foi divulgado em redes sociais.

Todas as questões éticas foram salvaguardadas e garantiu-se a total confidencialidade e anonimato dos dados recolhidos.

2.1. Critérios de inclusão

Para análise dos dados recolhidos pelo questionário foram considerados três critérios que quando não cumpridos os respetivos questionários foram eliminados, sendo eles:

- a) Idade igual ou superior a 18 anos (maioridade);
- b) Nacionalidade portuguesa;
- c) Residência em Portugal.

Estes três critérios que foram considerados para a apreciação do questionário e validação na amostra devem-se ao facto que, 18 anos é a idade em que o indivíduo (de acordo com o Código Civil) adquire plena capacidade de exercício de direitos; Nacionalidade Portuguesa: é conhecido que culturas diferentes têm práticas diferentes, quer alimentares quer terapêuticas, pelo que a inclusão de indivíduos de nacionalidade não portuguesa não tornaria a resposta fidedigna para a população portuguesa, ou seja o alvo de estudo; por outro lado, sabemos que embora a nacionalidade possa ser portuguesa a localização geográfica onde o indivíduo vive irá influenciar os seus hábitos e decisões. O segundo e terceiro critérios podem ser questionáveis pois poderiam ser desvalorizados, porém, foi opção deste trabalho não considerar qualquer questionário que por algum motivo pudesse enviesar os resultados finais que serão extrapolados para a população portuguesa residente em Portugal.

Todos os questionários que cumpriram estes três critérios foram incluídos na amostra e considerados na análise dos dados.

2.2. Amostra

A amostra total foi de 4105 indivíduos, de ambos os géneros. 2,4% dos indivíduos não cumpriam os critérios, ou seja, idade igual ou superior a 18 anos (12 indivíduos), terem nacionalidade portuguesa (74 indivíduos) e residirem em Portugal (14 indivíduos), pelo que estes questionários não foram considerados. Assim, a amostra total em estudo foi de 4005 indivíduos.

2.3. Questionário

A ferramenta de trabalho utilizada, o questionário, foi elaborado considerando quatro partes distintas. A primeira parte teve como objetivo a recolha dos dados sociodemográficos da amostra, nomeadamente o género, idade, nacionalidade, habilitações literárias, profissão e distrito. O segundo tópico teve como objetivo obter informação acerca dos hábitos alimentares, do consumo de álcool e de tabaco da população em estudo. No terceiro campo, pretendeu-se traçar o perfil clínico do indivíduo, onde se obteve informações acerca de problemas de saúde, medicações tomadas

regularmente e presença ou não de alergias. Feita a caracterização da população em estudo, pretendeu-se por último conhecer os hábitos de consumo do paracetamol.

Todas as questões foram elaboradas de forma simples e com linguagem acessível de forma a serem compreendidas por todos os participantes independentemente do seu grau escolar.

2.4. Tratamento dos dados

No tratamento dos dados foram consideradas as médias e respetivos desvios padrão para a caracterização da amostra. Os dados foram expressos em percentagem da população.

3. Resultados e discussão

A análise dos resultados e a respetiva discussão foram feitas seguindo a mesma ordem à qual precedia no questionário. Iniciou-se o processo de análise, fazendo a caracterização da população em estudo.

3.1. Caracterização da amostra

3.1.1. Caracterização sociodemográfica da amostra

Tabela 5: Tabela representativa da distribuição geográfica da amostra em estudo (4005 indivíduos). Foram consideradas 4 regiões onde foram agrupados os distritos. “n” corresponde ao número de indivíduos, enquanto que % é a percentagem de indivíduos dentro da população total.

Distrito	Região	n	%
Viana do Castelo	Região Norte	73	2
Braga		524	13
Vila Real		42	1
Bragança		63	2
Porto		1323	33
Aveiro		320	8
Viseu	Região Centro	89	2
Guarda		63	2
Coimbra		67	2
Castelo Branco		212	5
Leiria		76	2
Santarém		69	2
Lisboa	Região Sul	534	13
Portalegre		22	1
Setúbal		298	7
Évora		133	3
Beja		16	0,4
Faro		39	1
Açores	Regiões autónomas	19	0,5
Madeira		23	1

Numa primeira análise dos questionários, começou-se por fazer a caracterização da amostra por região de forma a compreender se a distribuição geográfica da população em estudo abrangia todas as regiões de Portugal (ver Tabela 5). Fez-se assim a

distribuição dos distritos por quatro regiões, Norte, Centro, Sul e Regiões Autónomas (Ilhas da Madeira e dos Açores).

Considera-se que os distritos que compõem a região Norte são: Aveiro, Viana do Castelo, Porto, Braga, Bragança e Vila Real. Na região Centro incluem-se os distritos de Viseu, Guarda, Coimbra, Castelo Branco, Leiria e Santarém. A região Sul compreende os distritos de Lisboa, Portalegre, Setúbal, Évora, Beja e Faro. Por fim, as Regiões Autónomas correspondem aos Açores e à Madeira (ver Tabela 5).

Dos 4005 indivíduos que compõem a amostra, 59 % residem na região Norte de Portugal, 14 % na região Centro, 26 % na região Sul e 1 % nas regiões Autónomas (ver Figura 8).

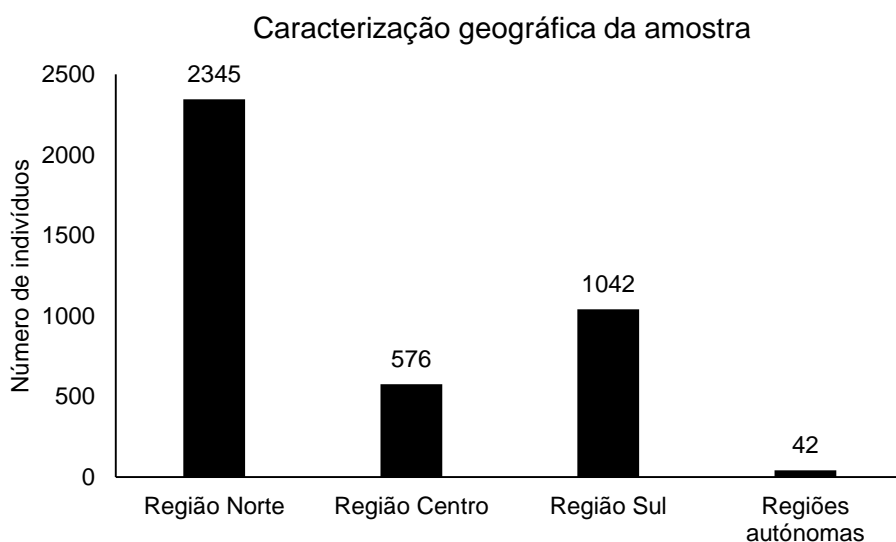


Figura 8: Representação gráfica da caracterização geográfica da amostra por regiões de Portugal. No eixo das abcissas é representada a região e no eixo das ordenadas o número de indivíduos. O número em cima da barra corresponde ao número de indivíduos da região representada.

Como é possível observar na Tabela 5 e 6 e na Figura 8, a amostra é essencialmente constituída por indivíduos da Região Norte. A segunda região com maior número de indivíduos é a Região Sul (26 %), seguindo-se a Região Centro (14 %) e apenas 1 % da amostra pertence às Regiões Autónomas.

Tabela 6: Tabela representativa da caracterização sociodemográfica da amostra em estudo (4005 indivíduos) por região. A amostra em estudo foi caracterizada relativamente ao género, idade (considerando três faixas etárias), habilitações literárias e área profissional. O “n” corresponde ao número de indivíduos.

	Região Norte	Região Centro	Região Sul	Regiões Autónomas
Género	n	n	n	n
Feminino	1678	405	654	27
Masculino	667	171	388	15
Idade				
Adulto jovem	1649	468	880	38
Adulto	672	106	157	4
3ª idade	24	2	5	0
Habilitações literárias				
≤ 4ª classe/ano	5	0	0	0
≤ 9º ano	24	4	0	0
12º ano	693	202	293	18
Bacharelato	31	13	10	0
Licenciatura	815	229	422	12
Mestrado	490	101	268	11
Doutoramento	287	27	49	1
Área profissional				
Saúde	117	19	15	4
Ciências Sociais e Humanas	70	9	17	1
Ciências Técnicas	821	138	277	10
Desempregados	56	19	35	0
Estudantes	1281	391	698	27

A amostra em estudo é constituída maioritariamente por 69 % de mulheres e apenas 31 % de homens. Esta constatação pode dever-se não só ao facto de as mulheres serem mais recetivas à participação em inquéritos/estudos, como também está de acordo com a informação dos censos de 2011, em que foi demonstrado que a população portuguesa é maioritariamente constituída por mulheres (Instituto Nacional de Estatística, 2012), logo seria esperado um maior número de respostas femininas.

Relativamente à idade, fez-se uma distribuição da amostra por três faixas etárias: adulto jovem, adulto e 3ª idade (ver [Tabela 6](#) e 7). A divisão da amostra nestes três grupos relativos à idade foi feita de forma a tentar perceber se, quer os hábitos do estilo de vida quer os hábitos do consumo do paracetamol são diferentes e se são ou não correlacionáveis. Assim, considerou-se para a faixa etária dos 18 aos 30 anos o grupo adulto jovem, que compreende a maioria dos estudantes universitários e jovens que estão em início de atividade profissional. Na faixa etária seguinte que se considerou dos 31 aos 60 anos, tenciona-se obter informação de uma amostra já ativa profissionalmente e, por fim, a faixa etária que considera a população dos 61 aos 90 anos abrange sobretudo a

população já no fim da carreira profissional, provavelmente já reformada e onde também se deverá manifestar maior número de morbididades.

Tabela 7: Tabela da caracterização da amostra relativa à idade subdividida em três faixas etárias. Nesta tabela está representada a denominação do grupo que foi considerado para cada faixa etária como a idade média e a percentagem (%) de indivíduos dentro da população.

Idade (anos)	Idade média (anos)	Faixa etária	n	%
[18-30]	27 ± 10	Adulto jovem	3035	76
]30-60]	42 ± 8	Adulto	939	23
]60-90]	65 ± 5	3ª idade	31	1

De acordo com esta classificação é possível observar que, e também independentemente da região (ver **Tabela 6**), a amostra é composta maioritariamente por indivíduos que se encontram na faixa etária adulto jovem, o que pode ser explicado pelo facto do questionário ter sido divulgado por algumas Universidades e Institutos Politécnicos do país e porque a maioria dos estudantes tem idade compreendida nesse intervalo, bem como o facto de o questionário ter sido realizado *online* e os indivíduos localizados nessa faixa etária serem os principais utilizadores da internet (Instituto Nacional de Estatística, 2012). Pelo contrário, a 3ª idade é a faixa etária que conta com o menor número de indivíduos.

Relativamente às habilitações literárias, verifica-se que cerca 69 % da amostra concluiu o ensino superior. Considerou-se ensino superior os graus académicos de bacharelato, licenciatura, mestrado e doutoramento (ver **Tabela 8**).

Tabela 8: Tabela relativa à caracterização das habilitações literárias da amostra em estudo. Observa-se que a maioria da população tem o ensino superior e dentro do ensino superior a maioria possui a licenciatura (2º ciclo).

	Grau académico	%
	≤ 4ª classe/ano	0,1
	≤ 9º ano	0,7
	12º ano	30,1
Ensino superior	Bacharelato	1,3
	Licenciatura	36,9
	Mestrado	21,7
	Doutoramento	9,1

Os níveis de escolaridade predominantes são o 12º ano e o ensino superior (maioritariamente licenciatura), independentemente da região (ver [Tabela 6](#)). Verifica-se ainda que há apenas 5 indivíduos da amostra com a 4ª classe/ano e que todos pertencem à região Norte. É também de salientar que os indivíduos da amostra que possuem o 9º ano de escolaridade estão distribuídos apenas pelas regiões Norte e Centro. Nas Regiões Autónomas mais de metade da amostra, 57 %, tem formação académica de nível superior.

Por último, para a caracterização da população em estudo tentou-se perceber qual a área profissional em que estavam inseridos, uma vez que, dependendo do nível de conhecimento e atividade profissional os hábitos/estilo de vida podem ser “diferentes” e alguns hábitos podem estar “condicionados”. Considerou-se desta forma as seguintes áreas de atividade profissional: saúde, ciências sociais e humanas, ciências técnicas e estudantes. Os participantes que indicaram não estar a exercer qualquer atividade profissional foram colocados no grupo desempregados.

Da análise da [Figura 9](#), pode observar-se que a amostra é constituída maioritariamente por estudantes (60 %). Segue-se o grupo dos trabalhadores na área das ciências técnicas (31 %).

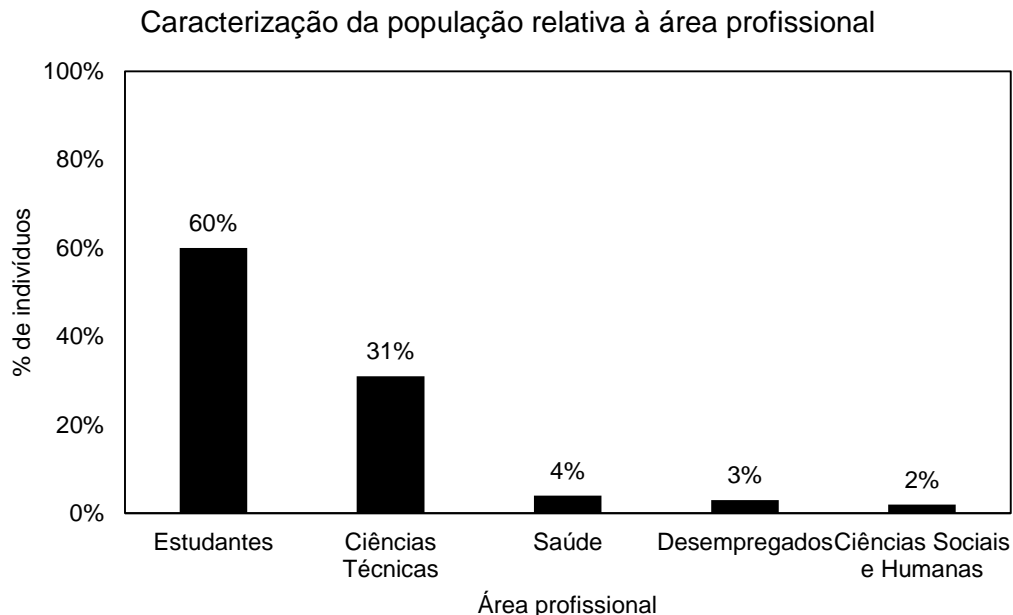


Figura 9: Representação gráfica da caracterização da população, 4005 indivíduos por atividade profissional. No eixo das abcissas está representada a área de atividade profissional enquanto no eixo das ordenadas a percentagens de indivíduos da amostra. Por cima de cada barra está inserida a percentagem de cada grupo.

Os grupos com menor número de indivíduos são o dos trabalhadores na área das ciências sociais e humanas e o dos desempregados. Só apenas 4 % dos indivíduos indicaram estarem a exercer funções dentro de áreas profissionais de saúde.

Assim pela caracterização feita, conclui-se que a amostra está distribuída por Portugal e Regiões Autónomas, embora sendo mista, o grupo das mulheres é superior ao dos homens, apresentam idades entre os 18 até aos 90 anos, sendo que o grupo com mais indivíduos é o grupo adulto jovem com a faixa etária compreendida entre os 18 e os 30 anos, são sobretudo estudantes e uma grande maioria apresenta formação superior.

3.1.2. Caracterização dos hábitos de consumo do estilo de vida da população

Para conhecer quais os hábitos do estilo de vida da população em estudo, tentou-se avaliar algumas práticas de consumo relativas ao álcool, tabaco e alimentares (especificamente consumo de sal, água, café e chá).

3.1.2.1. Hábitos de consumo de álcool

Portugal encontra-se entre os países mais consumidores de álcool do mundo. Segundo o Relatório Mundial sobre Álcool e Saúde 2014 da Organização Mundial de Saúde (OMS), cada português consome, em média, cerca de 13 litros de álcool por ano, sendo que os homens bebem cerca de 19 litros anuais enquanto as mulheres bebem cerca de 8 litros anuais (Organização Mundial de Saúde, 2014). Tendo em conta estes dados e a influência que o álcool pode ter no metabolismo do paracetamol (Tanaka *et al.*, 2000), achou-se pertinente estudar os hábitos de consumo de álcool da amostra.

Dos 4005 indivíduos que foram considerados na amostra total, verificou-se que a maioria, cerca de 79 % com idade média de 27 ± 10 anos, maioritariamente mulheres (66 %) respondeu afirmativamente para o consumo de álcool, enquanto apenas 21 % não bebe álcool com idade média de 28 ± 10 anos ($n=851$) e também mulheres (80 %). Porém, quando comparados individualmente o grupo das mulheres e dos homens observa-se que 86% dos homens totais com idade média de 28 ± 11 anos assumem beber álcool, enquanto apenas 76 % das mulheres com idade média de 27 ± 9 anos o fazem.

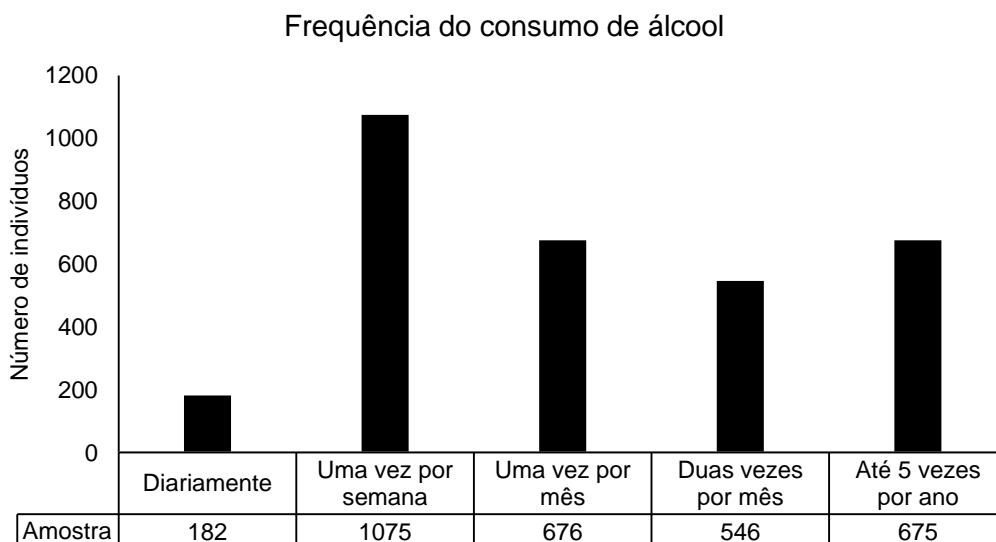


Figura 10: Representação gráfica da frequência do consumo de álcool na população em estudo. No eixo das abcissas está representada a frequência com número exato de indivíduos na tabela abaixo inserida no mesmo gráfico. No eixo das ordenadas está representado o número de indivíduos.

Dos indivíduos que bebem álcool, observa-se pela análise da **Figura 10**, que apenas uma minoria de cerca de 5 % bebe álcool diariamente, sendo que a maioria, cerca de 1075 indivíduos, ou seja, 27 % bebe uma vez por semana. Os restantes grupos em que se avaliou a frequência do consumo uma ou duas vezes por mês, ou até 5 vezes por ano apresentam uma distribuição muito semelhante.

Considerando estes dados, achou-se pertinente fazer a caracterização do grupo que consome álcool diariamente e uma vez por semana. Observa-se que o grupo de indivíduos que consome álcool diariamente tem uma média de idade de cerca de 41 ± 14 anos ($n=182$) e é constituído maioritariamente por homens (64 %) e por indivíduos com o ensino superior (81 %), com atividade profissional na área das ciências técnicas (62 %) e da região Norte (66 %). Relativamente ao grupo de pessoas que bebe álcool uma vez por semana, verificou-se que é mais jovem, com uma média de idade de cerca de 28 ± 10 anos ($n=1075$) e é constituído maioritariamente por mulheres (55 %), e por indivíduos com o ensino superior (74 %), estudantes (52 %) e da região Norte (55 %). Estes resultados mostram um perfil diferente entre o grupo de indivíduos que bebe álcool diariamente e o que o faz apenas uma vez por semana, ou seja, o primeiro grupo é constituído essencialmente por indivíduos masculinos, mais velhos, eventualmente com estabilidade profissional, enquanto o grupo dos que bebem álcool uma vez por semana é constituído por indivíduos femininos, mais jovens e maioritariamente estudantes.

Visto que a população em estudo não é homogênea uma vez que é constituída maioritariamente por mulheres, da Região Norte, com formação académica superior e compreendida numa faixa etária de jovens adultos, tentou-se compreender dentro de cada grupo qual a percentagem da amostra que consome álcool uma vez por semana (uma vez que esta frequência é a mais abrangente da população). Verificou-se que 39 % dos homens bebe álcool uma vez por semana, enquanto apenas 21 % das mulheres o faz. Apesar de 74 % dos indivíduos deste grupo ter frequentado o ensino superior e de 52 % ser estudante, apenas 29 % dos indivíduos da amostra com o ensino superior consomem álcool uma vez por semana e apenas 23 % dos estudantes o fazem. Por último, mesmo que 55 % dos indivíduos deste grupo sejam da região Norte apenas 25 % dos indivíduos desta região consomem álcool com esta frequência.

3.1.2.2. Hábitos de tabagismo

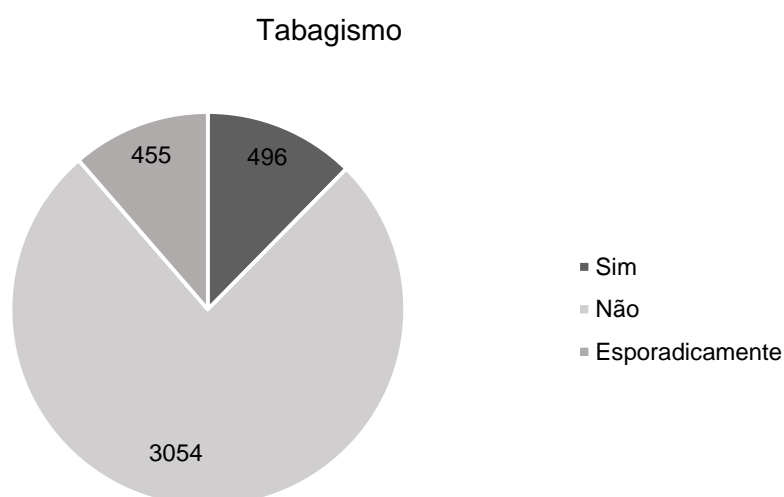


Figura 11: Representação gráfica dos hábitos relativos ao consumo de tabaco na amostra em estudo. O número inserido em cada parte do gráfico refere-se ao número de indivíduos. Pode observar-se que a maioria da amostra não fuma.

Como já foi descrito na introdução o tabaco pode interferir com o metabolismo do paracetamol (Schmidt e Dalhoff, 2003). Considerando estes dados, achou-se pertinente estudar os hábitos tabágicos da amostra em estudo.

Observou-se assim que a maioria dos indivíduos que compõe a amostra, 3054 indivíduos, cerca de 76 % não são fumadores. Porém, cerca de 12 % são fumadores e 11 % fumam esporadicamente (ver Figura 11). Estes resultados não diferem muito dos dados que constam no Inquérito Nacional de Saúde (INS) 2005/2006, em que foi demonstrado que 20,9 % dos indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos eram fumadores, 16,1 % ex-fumadores e 63 % não fumadores (Instituto Nacional de Estatística, 2009).

O grupo dos fumadores tem uma média de idade de cerca de 29 ± 10 anos ($n = 496$) e é constituído essencialmente por mulheres (63 %) e por indivíduos com o ensino superior (71 %), estudantes (53 %) e da região Norte (55 %). Já o grupo dos não fumadores tem uma idade média semelhante, 27 ± 10 anos ($n = 3054$) e é constituído maioritariamente também por mulheres (70 %) com o ensino superior (69 %), estudantes (59 %) e da região Norte (59 %).

3.1.2.3. Hábitos alimentares

Para tentar compreender quais os hábitos alimentares da amostra foram consideradas quatro questões em que se avaliou o consumo de água, de sal, de café e de chá. Estas questões foram pertinentes para o trabalho, uma vez que, o consumo de água e de sal podem comprometer a função renal quer por défice ou excesso, respetivamente. Por outro lado, são várias as evidências que revelaram que a cafeína pode “potenciar” o efeito analgésico do paracetamol (Rabello *et al.*, 2000; Laska *et al.*, 1984) e esta está presente quer no café quer no chá. Contudo, os chás além de possuírem cafeína e teofilina podem também conter outras substâncias que poderão igualmente interferir com as vias de metabolização que o paracetamol e outros fármacos utilizam, alterando os efeitos que esses fármacos têm no organismo (Vuong, 2014).

a) Consumo de água

Diversos estudos recomendam para indivíduos saudáveis a toma de um litro e meio de água por dia (Jequier e Constant, 2010), o que equivale a aproximadamente 8 copos de água por dia. Desta forma inquiriu-se a toma de 8 copos de água e, da população em estudo, observou-se que apenas cerca de 25 % o faz diariamente, 44 % afirmou que às vezes e cerca de 31 % indicou que não toma 8 copos de água por dia (ver Tabela 9).

Tabela 9: Tabela de caracterização dos hábitos alimentares da população em estudo (4005 indivíduos). Esta tabela ilustra a percentagem de indivíduos que respondeu afirmativamente (sim), negativamente (não) ou indiferente (às vezes/não sabe) para o consumo de água, excesso de sal, café e chá.

Hábitos alimentares				
	Consumo de 8 copos de água	Consumo de sal em excesso	Consumo de café	Consumo de chá
Sim	25,1%	7,6%	56,2%	45,6%
Não	30,7%	74,9%	23,0%	24,4%
Às vezes/não sei	44,2%	17,5%	20,8%	30,0%

b) Consumo de sal

O consumo de sal em excesso a médio longo prazo pode promover o desenvolvimento de problemas de saúde graves, como por exemplo a hipertensão entre outros, que na maioria das situações só é controlável com a toma diária de medicação (Ha, 2014; Meneton *et al.*, 2005; He e MacGregor, 2007). Porém, e sendo muitas as evidências que demonstram as desvantagens do excesso e abuso de sal, a OMS recomendou o uso leve a moderado de sal, sendo a mesma normativa adotada em Portugal. Um dos exemplos de que esta normativa foi tida em consideração pelas entidades reguladoras em Portugal, é o facto existir uma lei portuguesa que regulamenta o teor de sal no pão, a Lei nº 75/2009 de 12 de Agosto (Diário da República, 2009). No início do ano de 2013 a OMS forneceu novas indicações para reduzir o consumo de sal (WHO, 2012) e, em Junho do mesmo ano, a Direção Geral de Saúde (DGS) lança em Portugal um relatório intitulado “*Estratégia para a redução do consumo de sal na alimentação em Portugal*” (Graça, 2013). Segundo o que consta neste relatório, em Portugal a quantidade de sal presente na alimentação é cerca de o dobro daquela que é recomendada pela OMS, que é de menos de 5 gramas por pessoa por dia. Neste contexto, e tendo em conta a implicação do consumo excessivo de sal na nossa amostra, além da sua importância socio-económica, estudou-se qual o consumo de sal na nossa população, questionando se consideram que consomem em excesso ou não.

Como podemos observar pela Tabela 9, apenas uma minoria da população em estudo, cerca de 8 %, consideram que consomem sal em excesso, sendo que a maioria, 75 %, indica que não e 18 % não sabe.

c) Consumo de café e chá

Na amostra em estudo, 56 % dos indivíduos dizem beber café, 23 % não bebem e os restantes 21 % bebem às vezes (ver Tabela 9).

Relativamente ao grupo dos indivíduos que bebem café, bebem em média 2 ± 1 cafés ($n = 2252$) por dia. Este grupo compreende uma média de idade de cerca de 29 ± 11 anos ($n = 2252$), e é constituído maioritariamente por mulheres (66 %), com o ensino superior (75 %), estudantes (51 %) e da região Norte (60 %). No entanto, quando se faz uma caracterização do consumo de café por grupos, verifica-se que 61 % dos homens bebem café enquanto apenas 54 % das mulheres o faz. Porém, independentemente das habilitações literárias, da área profissional e da região em que residem a maioria dos indivíduos bebe café (distribuição semelhante analisando os diferentes grupos), exceto o grupo de indivíduos que frequentou a escola até à 4ª classe/ano, em que a maioria não bebe café.

Segundo o Relatório Europeu de Café 2013/2014 realizado pela Federação Europeia de Café (*European Coffee Federation*), no ano de 2012, cada português consumiu, em média, 4,73 kg de café por ano (European Coffee Federation, 2014). De um modo geral, a ingestão moderada de cafeína numa dose de cerca de 400 mg por dia não está associada a efeitos adversos para a saúde inerentes ao consumo desta substância (Nawrot *et al.*, 2003). O consumo de quantidades moderadas de café (3 a 4 chávenas por dia que fornecem cerca de 300 a 400 mg de cafeína por dia) parece trazer alguns benefícios, tais como a prevenção de certas doenças crónicas, como a Diabetes *Mellitus* tipo 2, a doença de Parkinson e doenças hepáticas, e poucos riscos para a saúde dos indivíduos (Higdon e Frei, 2006). No entanto, é necessário fazer um ajustamento de dosagens em mulheres grávidas ou que tencionam engravidar, crianças e idosos (Higdon e Frei, 2006; Nawrot *et al.*, 2003). Deste modo, o consumo de café na amostra em estudo está dentro dos limites recomendados.

No que diz respeito ao hábito de consumir chá, 46 % dos inquiridos responderam que bebem chá, 24 % não bebem e 30 % bebem às vezes.

O grupo dos indivíduos que bebem chá compreende uma idade média de cerca de 28 ± 10 anos ($n = 1825$), é constituído essencialmente por mulheres (78 %), com o ensino superior (71 %), estudantes (58 %) e da região Norte (60 %). Verificou-se ainda que, ao contrário das mulheres, em que a maioria (52 %) bebe chá, apenas 32 % dos homens bebem chá, havendo 37 % que não bebe e 31 % que bebe às vezes. A maioria dos indivíduos que frequentou a escola até à 4ª classe/ano (60 %) também não bebe chá.

Quando questionado quais os tipos de chás que frequentemente tomavam, os mais mencionados foram o chá verde (32 %), o chá de cidreira (24 %) e o chá preto (21 %). Sendo o chá verde o mais consumido e uma vez que pode interferir com a hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol (Lu *et al.*, 2013; Salminen *et al.*, 2012), achou-se pertinente fazer a caracterização da amostra que consome chá verde. Desta análise observa-se que o grupo de indivíduos que consome chá verde tem uma idade média de cerca de 27 ± 9 anos ($n=582$) e é constituído maioritariamente por mulheres (80 %), com o ensino superior (74 %), estudantes (61 %) e da região Norte (63 %).

Como se pode constatar, as características entre o grupo de indivíduos que bebe café e o grupo de indivíduos que bebem chá não é muito diferente, sendo ambos constituídos essencialmente por mulheres e por indivíduos com o ensino superior, estudantes e da região Norte.

3.1.3. Caracterização do perfil clínico da amostra

Feita a caracterização da população quanto aos seus hábitos de consumo/estilo de vida, tentamos fazer uma caracterização do perfil clínico de forma a conhecer se estamos perante uma população saudável.

3.1.3.1. Problemas de saúde

Foi questionada a presença de algumas morbididades que estão descritas na população portuguesa, como: excesso de peso/obesidade, diabetes, hipertensão, colesterol elevado, problemas renais e por fim, outros problemas. Observou-se que cerca de 71 % não assinalaram nenhuma das opções indicadas, o que significa que a nossa amostra é composta maioritariamente por indivíduos saudáveis, como era pretendido. Posto isto, de seguida fez-se a caracterização dos cerca de 29 % de indivíduos que consideram ter problemas de saúde.

Dentro do grupo de indivíduos que apresenta algum problema de saúde podemos fazer duas subdivisões: o grupo dos indivíduos que apresenta apenas um problema de saúde (80 %) e o grupo de indivíduos que apresenta dois ou mais problemas de saúde (20 %).

Analisando o grupo que apresenta apenas um problema de saúde, verifica-se que o mais frequente é o excesso de peso/obesidade (30 %) e o colesterol elevado (21 %). Os problemas que menos afetam a amostra são a hipertensão (4 %), os problemas renais (3 %) e a diabetes (1 %). Há ainda uma parte da amostra (23 %) que assume ter outro problema para além dos mencionados (ver [Figura 12](#)), nomeadamente, alergias, rinite alérgica, bronquite, asma, depressão, hipertiroidismo, entre outros.

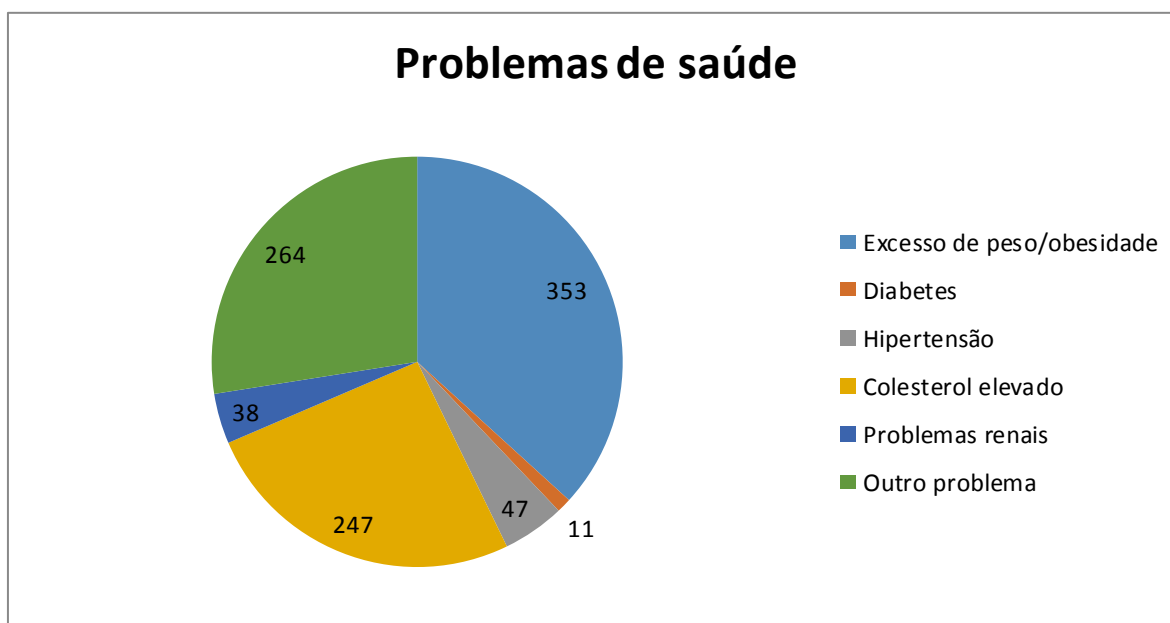


Figura 12: Representação gráfica dos problemas de saúde que 29 % da amostra assinalou ter. O número inserido em cada parte do gráfico refere-se ao número de indivíduos. Pode observar-se que a maioria apresenta como problema de saúde o excesso de peso/obesidade.

Dados da DGS (DGS, Elementos Estatísticos 2008, 2005/2006), demonstraram que 17,8 % e 49,4 % de indivíduos tinham ou já tinham tido no passado diabetes e tensão arterial alta, respetivamente (Direção Geral de Saúde, 2010). Um outro estudo realizado no mesmo ano relatou que a prevalência de hipercolesterolemia em Portugal era de 56 % (Perdigão *et al.*, 2010).

Para os problemas renais, foi descrito cerca de 12,3 % da população em que 9,3 % e 3 % dos indivíduos, respetivamente, se referiram a pedras nos rins e a insuficiência renal. Sobre a obesidade está relatado que 6,7 % dos indivíduos sofre ou já sofreu excesso de peso (Direção Geral de Saúde, 2010).

Relativamente à diabetes e ao excesso de peso/obesidade e hipertensão, outros valores diferentes dos observados no documento acima referido foram indicados no Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2013 e no INS 2005/2006,

respetivamente. O Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2013 fornece dados mais recentes acerca da prevalência deste problema de saúde em Portugal, referindo que em 2012 a prevalência da Diabetes em Portugal atingiu 12,9 % da população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, quando em 2009 era de 11,7 % (Gardete *et al.*, 2013). Segundo o INS 2005/2006, em 2005 15,2 % dos portugueses com mais de 18 anos eram obesos, 35,7 % apresentavam excesso de peso e 19,8 % tinham tensão arterial alta (Instituto Nacional de Estatística, 2009).

Um outro estudo realizado entre 2006 e 2007 através da realização de questionários a 38893 indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos apresenta dados diferentes no que diz respeito à hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e obesidade com valores de 23,5 %, 19,7 %, 8,9 % e 51,6 %, respetivamente (Perdigão *et al.*, 2011).

Fazendo uma análise conjunta de todos os estudos, verificou-se que os problemas de saúde mais frequentes na população portuguesa são o excesso de peso/obesidade (51,6 %) e o colesterol (56 %), coincidindo com os problemas de saúde mais frequentes na amostra em estudo, em que 30 % dos indivíduos têm excesso de peso/obesidade e 21 % têm colesterol elevado. Porém, a diabetes (17,8 %) e os problemas renais (12,3 %) são os problemas de saúde menos frequentes na população portuguesa, dados que se encontram em concordância com os da amostra em estudo.

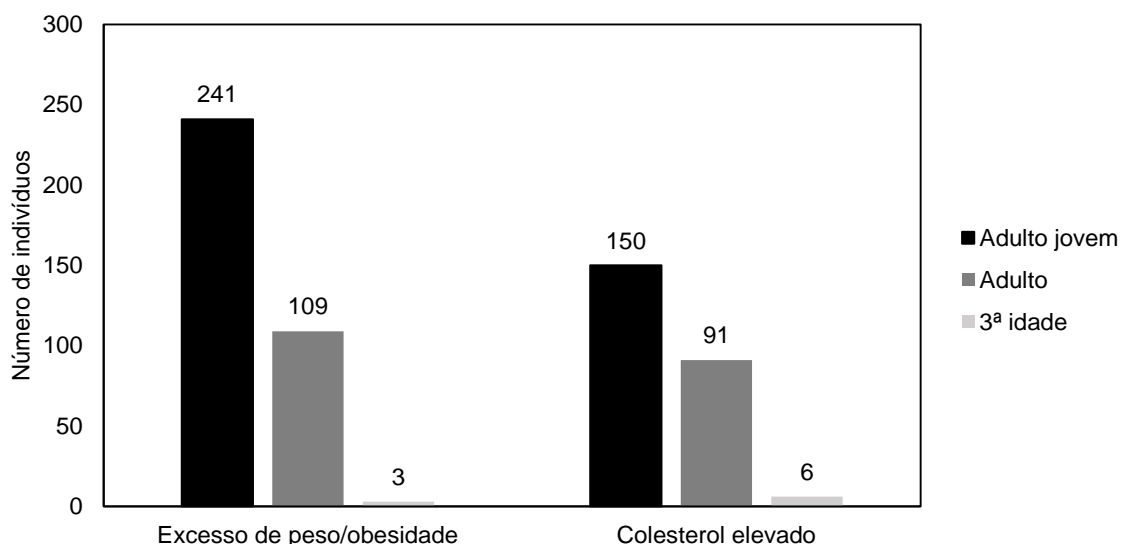


Figura 13: Representação gráfica dos grupos etários que estão afetados pelas duas maiores morbididades que foram encontradas na amostra em estudo, o excesso de peso/obesidade e o colesterol elevado. No eixo das abcissas estão representadas as morbididades enquanto no eixo das ordenadas o número de indivíduos. As colunas a preto, cinza escuro e cinza mais claro representam os grupos adulto jovem, adulto e 3ª idade, respetivamente. Por cima de cada barra está inserido o número de indivíduos de cada grupo etário.

Como foi referido e é observado na Figura 12, os problemas de saúde que mais afetam a nossa amostra são o excesso de peso/obesidade e o colesterol. Quando fomos fazer a caracterização destas duas morbididades relativamente às faixas etárias atingidas, surpreendentemente, observamos que tanto o excesso de peso/obesidade como o colesterol manifestam-se mais nos indivíduos inseridos na faixa etária dos adultos jovens, sendo que a 3ª idade parece ser a menos afetada por estes problemas (ver Figura 13). Porém, achou-se pertinente fazer a caracterização destas morbididades em cada faixa etária, de modo a verificar se os resultados obtidos poderiam estar enviesados pelo facto do número de indivíduos do grupo adulto jovem ser significativamente superior ao número de indivíduos dos outros grupos etários e verificou-se que, relativamente ao excesso de peso/obesidade havia enviesamento dos resultados, havendo apenas 8% de indivíduos do grupo adulto jovem com excesso de peso/obesidade, 12% do grupo adulto e 10% da 3ª idade. Estes dados são coincidentes com os dados relatados no INS 2005/2006, em que a proporção de obesos aumentava com a idade, sendo mais elevada na faixa etária dos 35 aos 44 anos (12,8 %) e dos 45 aos 74 anos (22 %) (Instituto Nacional de Estatística, 2009). Outros trabalhos demonstraram igualmente que o excesso de peso/obesidade é mais elevada nas faixas etárias mais envelhecidas, sendo de cerca de 57,1 % dos 60 aos 69 anos, e de cerca de 56 % dos 70 aos 79 anos, diminuindo para 43,5 % na faixa etária dos 40 aos 49 anos (Perdigão *et al.*, 2011). A obesidade pode aumentar a suscetibilidade dos indivíduos à ocorrência de hepatotoxicidade pelo paracetamol (Michaut *et al.*, 2014). Assim, o número de indivíduos da faixa etária da 3ª idade que corre o risco de ter suscetibilidade aumentada à ocorrência de hepatotoxicidade mediada pelo paracetamol é superior ao que se verifica nas restantes faixas etárias. Relativamente ao colesterol, existem estudos que relatam que a hipercolesterolemia também é mais elevada nas faixas etárias mais envelhecidas, sendo de 23,9 % na faixa etária dos 60 aos 69 anos e de 23,6 % dos 70 aos 79 anos, sendo mais baixa na faixa etária dos 40 aos 49 anos (12,7 %). Esta análise apenas envolveu indivíduos com idade igual a superior a 40 anos, logo não tem dados da prevalência destes problemas de saúde nas faixas etárias abaixo dos 40 anos (Perdigão *et al.*, 2011). Fazendo a caracterização do colesterol por grupo etário, verificou-se que também é superior no grupo de indivíduos da 3ª idade (19%), quando comparado com o grupo adulto jovem (5%) e adulto (10%). Assim, os resultados obtidos na amostra em estudo são concordantes com os dados obtidos noutros estudos (Instituto Nacional de Estatística, 2009; Perdigão *et al.*, 2011).

O mesmo se verifica para a diabetes e a hipertensão, que são mais frequentes no grupo etário mais envelhecido. Por outro lado, os grupos etários adulto jovem e adulto apresentam valores superiores aos da 3ª idade para os problemas renais e outros problemas (ver Tabela 10)

Tabela 10: Tabela de caracterização das morbididades diabetes, hipertensão, problemas renais e outros problemas na amostra, por faixa etária. Esta tabela ilustra a percentagem (%) de indivíduos dentro de cada faixa etária que indicou ter cada uma das morbididades mencionadas.

Problema	Faixa etária		
	Adulto jovem	Adulto	3ª idade
Diabetes	0,2%	0,3%	3%
Hipertensão	1%	3%	13%
Problemas renais	1%	1%	0,0%
Outros problemas	6%	8%	3%

3.1.3.2. Consumo diário de medicação

Dos 4005 indivíduos, apenas 28 % tomam diariamente alguma medicação, sendo que 72 % não tomam nenhuma medicação diariamente. Houve 54 indivíduos que não deram uma resposta quando questionados acerca da toma diária de medicação e considerou-se que esses indivíduos não tomam medicação diariamente.

Tem sido descrito que medicamentos como o fenobarbital, a fenitoína, a primidona e a isoniazida interferem com o metabolismo do paracetamol, havendo estudos que demonstram um aumento de hepatotoxicidade pelo paracetamol devido à interação com estes medicamentos (Kalsi, 2011). No entanto, verificou-se na amostra que nenhum indivíduo indicou tomar estes medicamentos.

Tendo em conta a influência dos métodos contraceptivos orais no metabolismo do paracetamol descritos em alguns trabalhos (Miners *et al.*, 1983; Kulo *et al.*, 2014), achou-se pertinente verificar qual a prevalência da toma de contraceptivos orais na amostra. Dos que indicaram tomar medicação diariamente, 463 consideraram os métodos contraceptivos orais (pílula). Este grupo de mulheres tem idade média de 25 ± 6 anos, com o ensino superior (75 %), estudantes (57 %) e da região Norte (62 %).

O omeprazol pode interferir com a hepatotoxicidade mediada pelo paracetamol (Sarich *et al.*, 1997). Assim, fez-se a caracterização da amostra relativamente ao consumo

deste medicamento. Na amostra, há 22 indivíduos (0,5 %) que tomam omeprazol, correndo o risco de sofrer hepatotoxicidade aquando do consumo do paracetamol. Este grupo de indivíduos tem idade média de cerca de 32 ± 14 anos e é constituído maioritariamente por mulheres (73 %), com o ensino superior (64 %), estudantes (45 %) e da área das ciências técnicas (45 %) e da região Norte (64 %).

Curiosamente, há 704 indivíduos que tomam medicação diariamente sem ser a pílula, e destes, apenas 412 afirmou ter algum problema de saúde, sendo este resultado questionável.

3.1.3.3. Prevalência de alergias

Embora as alergias sejam consideradas um problema de saúde, colocou-se uma questão específica para esta situação uma vez que, são conhecidos casos de muitas pessoas que pelo facto de já terem alergias há muitos anos e as controlarem, não consideram um problema de saúde. Na nossa amostra, a maioria 73 % respondeu não ter alergias enquanto 27 % afirmam ter alergias. O grupo de indivíduos que tem alergias tem uma média de idade de cerca de 27 ± 10 anos e é constituído maioritariamente por mulheres (70 %), com o ensino superior (67 %), estudantes (62 %) e da região Norte (56 %).

3.2. Estudo dos hábitos de consumo do paracetamol

3.2.1. Caracterização da amostra relativa ao consumo de paracetamol

Na amostra em estudo, 93 % dos indivíduos afirmam já ter consumido paracetamol e 3 % dizem nunca ter tomado. Os restantes 4 % não sabem se já tomaram ou não. Porém, observou-se que dos 116 indivíduos que afirmaram nunca ter tomado paracetamol, todos assumiram já ter tomado pelo menos um dos medicamentos que contêm paracetamol mencionados na Tabela 11. O mesmo foi observado para aqueles que desconheciam se já tinham tomado paracetamol ou não. Deste modo é possível concluir que a totalidade da amostra (100 %) já tomou paracetamol. Assim sendo, nos tratamentos seguintes,

considerou-se que todos os indivíduos tomaram paracetamol. Estes dados demonstraram que uma parte dos indivíduos que toma paracetamol desconhece que o toma.

Não é surpreendente o facto de todos os indivíduos já terem consumido paracetamol, pois outros estudos também já demonstram que, de entre vários medicamentos, o paracetamol é dos mais utilizados, sobretudo em estudantes (Galato *et al.*, 2012; Cabrita *et al.*, 2001; Damasceno *et al.*, 2007).

Porém, e considerando estes dados, achou-se pertinente fazer a caracterização do grupo de indivíduos que respondeu que nunca tinha consumido paracetamol e do grupo de indivíduos que não sabia se já tinha tomado ou não. Observa-se assim que, o grupo de indivíduos que afirmou nunca ter tomado paracetamol, apesar de já o ter feito, tem uma média de idades de cerca de 24 ± 9 anos ($n = 116$, jovens adultos) e é constituído maioritariamente por homens (54 %), e por indivíduos com o ensino superior (53 %) e com o 12º ano de escolaridade (45 %), estudantes (75 %) e da Região Norte (53 %). Relativamente ao grupo de indivíduos que desconhecia se já tinha tomado paracetamol tem uma média de idades de cerca de 23 ± 9 anos ($n = 168$) e é constituído maioritariamente por mulheres (55 %), e igualmente por indivíduos com o ensino superior (52 %), estudantes (78 %) e da região Norte (49 %).

No entanto, fazendo uma caracterização do consumo do paracetamol relativamente ao género, verifica-se que, apesar do grupo de indivíduos que desconhecia se já tinha ou não tomado paracetamol ser constituído maioritariamente por mulheres, há mais homens (6 %) do que mulheres (3 %) que desconhecem se já tomaram ou não paracetamol. Também há mais homens (5 %) do que mulheres (2 %) a responder que nunca tomaram o referido medicamento. Verifica-se assim que, de um modo geral, as mulheres parecem estar mais esclarecidas acerca do que é o paracetamol e, na sua maioria, sabem que já o tomaram, estando os homens menos informados.

Relativamente às habilitações literárias, verifica-se que apenas no grupo dos que frequentaram a escola até à 4ª classe/ano houve mais indivíduos a afirmar que nunca tinham tomado paracetamol (40 %) ou que desconheciam se já tinham ou não tomado (40 %) do que a afirmar que já tinham tomado (20 %), indicando uma grande falta de conhecimento acerca deste assunto. Por outro lado, a maioria dos indivíduos com as restantes habilitações literárias afirmou ter tomado paracetamol, havendo poucos indivíduos a responder que nunca tinham tomado ou que desconheciam. Houve 95 % de indivíduos com o ensino superior, 93 % que frequentaram a escola até ao 9º ano e 89 % dos que frequentaram a escola até ao 12º ano que afirmaram já ter tomado paracetamol. Embora não seja nosso objetivo estratificar a nossa população relativamente ao grau de

conhecimento acerca do paracetamol com as habilitações literárias da mesma, pela análise dos dados observa-se que o grupo com menos habilitações literárias é o mesmo que parece ter menor conhecimento acerca do que é o paracetamol e do que habitualmente toma.

No grupo de indivíduos da área da saúde, apenas um indivíduo (1 %) afirmou nunca ter tomado paracetamol, tendo todos os restantes afirmado que já tinham tomado. Estes dados já eram esperados, uma vez que, sendo profissionais da área da saúde supostamente terão conhecimento sobre o que é e como tomar o paracetamol. No que diz respeito às restantes áreas profissionais, a maioria dos indivíduos assumiu já ter tomado paracetamol, estando os restantes uniformemente divididos entre o não e o desconheço. O mesmo se verifica para as diferentes regiões, em que a maioria dos indivíduos afirmou ter tomado o paracetamol.

Assim, de um modo geral podemos concluir que as mulheres, os indivíduos com o ensino superior e os profissionais de saúde são os que estão mais bem informados acerca do paracetamol.

Tabela 11: Tabela ilustrativa dos medicamentos que contêm paracetamol e que foram questionados acerca da sua toma. O “n” representa o número de indivíduos que respondeu afirmativamente e a percentagem (%) refere-se à percentagem de indivíduos na amostra total de 4005 indivíduos.

Medicamento	n	%
Panadol	600	15
Ben-u-ron	3978	99
Tramadol+Paracetamol Generis	770	19
Supofen	47	1
Dafalgan	631	16
Lisopan	39	1

Cerca de 99 % da amostra indicou já ter tomado o Ben-u-ron, sendo o Supofen e o Lisopan os medicamentos menos utilizados, ambos com apenas 1 % (ver **Tabela 11**). Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores numa população de estudantes, em que 81,8 % já consumiram Ben-u-ron (Ribeiro *et al.*, 2010).

3.2.1.1. Consumo de paracetamol sem indicação médica

Quando questionados acerca do consumo de medicamentos sem indicação médica, cerca de 94 % dos inquiridos assumem que já o fizeram, enquanto apenas uma

minoria de 6 % assumem nunca o terem feito. Estes são coincidentes com os encontrados em diversos estudos e trabalhos académicos nacionais e internacionais, que indicam valores de automedicação elevados (Galato *et al.*, 2012; Narciso, 2013; Ribeiro *et al.*, 2010; Correa da Silva *et al.*, 2012; Sáiz *et al.*, 2010).

A maioria dos homens e das mulheres afirmou já ter consumido medicamentos sem indicação médica, mas as mulheres (95 %) mais do que os homens (92 %), prática esta já também descrita como mais frequente no género feminino (Ribeiro *et al.*, 2010; Bertoldi *et al.*, 2004).

No que diz respeito aos indivíduos com diferentes níveis de ensino, verifica-se que, independentemente da qualificação, a maioria afirmou já o ter feito. No entanto, os indivíduos que frequentaram a escola até à 4ª classe/ano fazem-no menos (60 %) do que os indivíduos dos restantes níveis de ensino (mais de 90 %). O mesmo se verifica num estudo realizado por Mendes e colaboradores, em que a prevalência da automedicação foi superior para os indivíduos que frequentaram o ensino superior (Mendes *et al.*, 2004).

Independentemente da área profissional dos indivíduos, a maioria assumiu já ter tomado medicamentos sem indicação médica, no entanto, há mais indivíduos da área da saúde que não o fazem (15 %) em comparação com os indivíduos da área das ciências técnicas (5 %), das ciências sociais e humanas (3 %), dos estudantes (6 %) e dos desempregados (5 %). Estes resultados são coincidentes com vários estudos realizados em que se verificou que a automedicação foi inferior nos indivíduos da área da saúde (Sawalha, 2008), contrariamente a outras observações que demonstram o oposto, isto é, que os indivíduos da área da saúde são os que mais se automedicam (Correa da Silva *et al.*, 2012; Klemenc-Ketis *et al.*, 2010; Zafar *et al.*, 2008). Esta diferença na taxa de prevalência de automedicação entre os profissionais da área da saúde e os restantes provavelmente deve-se ao facto dos profissionais de saúde serem mais bem informados acerca dos medicamentos do que os profissionais das outras áreas.

Através da caracterização segundo a região verifica-se que independentemente da região a maioria dos indivíduos assumiu ter recorrido à medicação sem indicação do médico, sendo que nas regiões autónomas há mais indivíduos que nunca o fizeram do que nas restantes regiões.

Deste modo pode concluir-se que, independentemente do género, do nível de ensino, da área profissional e da região, a maioria dos indivíduos já recorreu a automedicação, sendo que os homens, os indivíduos de habilitações literárias inferiores (\leq

4ª classe/ano), os indivíduos que trabalham na área da saúde e que residem nas regiões autônomas fazem-no menos do que os restantes.

3.2.1.2. Frequência de consumo do paracetamol

Relativamente à frequência do consumo de medicamentos que contêm paracetamol, 84 % da amostra toma esses mesmos medicamentos apenas pontualmente. Há 12 % da amostra que toma esses medicamentos uma vez por mês, 3 % toma uma vez por semana e apenas 1 % da amostra afirma tomar esses medicamentos mais do que uma vez por semana. Um estudo realizado em 2011 onde foi estudada a frequência com que se recorreu à automedicação numa amostra composta por apenas 168 indivíduos, demonstrou que 5,4 % da amostra o fez uma vez por semana, 8,9 % uma vez por quinzena, 22 % uma vez por mês, 17,9 % uma vez de 3 em 3 meses, 42,3 % com menos frequência e 3,6 % nunca (Nogueira, 2011). Um outro trabalho no mesmo sentido relatou, numa população de 138 pessoas, que 62,1 % dos indivíduos recorreram à automedicação entre 2 a 5 vezes por ano, 20,5 % todos os meses, 10,6 % uma vez por ano ou menos e 6,8 % mais do que uma vez por mês (Narciso, 2013). Como se pode confirmar, a maioria dos indivíduos afirma consumir medicamentos raramente ou com pouca frequência, havendo muito poucos indivíduos que o fazem frequentemente. Isto pode demonstrar que, apesar da maioria dos indivíduos se automedicar, inclusive com o paracetamol (como é demonstrado), a maioria só o faz quando é necessário.

3.2.1.3. Motivos que levam à toma de paracetamol

As dores de cabeça (73 %) e a febre (62 %) são os motivos que levam um maior número de indivíduos a utilizar medicamentos que contêm paracetamol. Há 28 % da amostra que assume tomar os medicamentos quando tem dores menstruais (mulheres) e 24 % em situação de dores de garganta. Os motivos que menos levam ao consumo de medicamentos que contêm paracetamol são as dores de dentes (21 %) e as dores musculares (15 %). Há ainda 3 % da amostra que alega tomar medicamentos que contêm paracetamol noutras situações (ver [Figura 14](#)). Tal como neste trabalho, em muitos outros se verifica que as dores de cabeça e a febre são os principais motivos que levam os indivíduos a automedicar-se, no nosso caso, com o paracetamol. Estudos realizados por

Correa da Silva e por Damasceno demonstram valores de 89,7 % e 35,6 % para as dores de cabeça e de 56,2 % e 12,4 % para a febre, respectivamente (Correa da Silva *et al.*, 2012; Damasceno *et al.*, 2007). Já Shankar demonstrou que 60 % dos indivíduos recorrem à automedicação para aliviar as dores de cabeça e a febre (Shankar *et al.*, 2002). Apesar destes estudos abordarem a automedicação de um modo geral e não a automedicação especificamente com o paracetamol, tendo em conta que este medicamento é um analgésico e antipirético, logo adequado para estas situações, é possível que a automedicação com o paracetamol seja das mais elevadas taxas registadas relativamente aos dados acerca da automedicação. Em todos estes estudos, o paracetamol encontra-se entre os principais medicamentos consumidos. No estudo conduzido por Correa da Silva verificaram-se ainda valores de automedicação com percentagem de 58,1 % para a garganta inflamada, 47,6 % para as cólicas menstruais e 41 % para as dores musculares (Correa da Silva *et al.*, 2012). Esta última percentagem não é coincidente com os nossos resultados uma vez que as dores musculares são um dos motivos que menos leva o consumo de paracetamol na amostra em estudo.

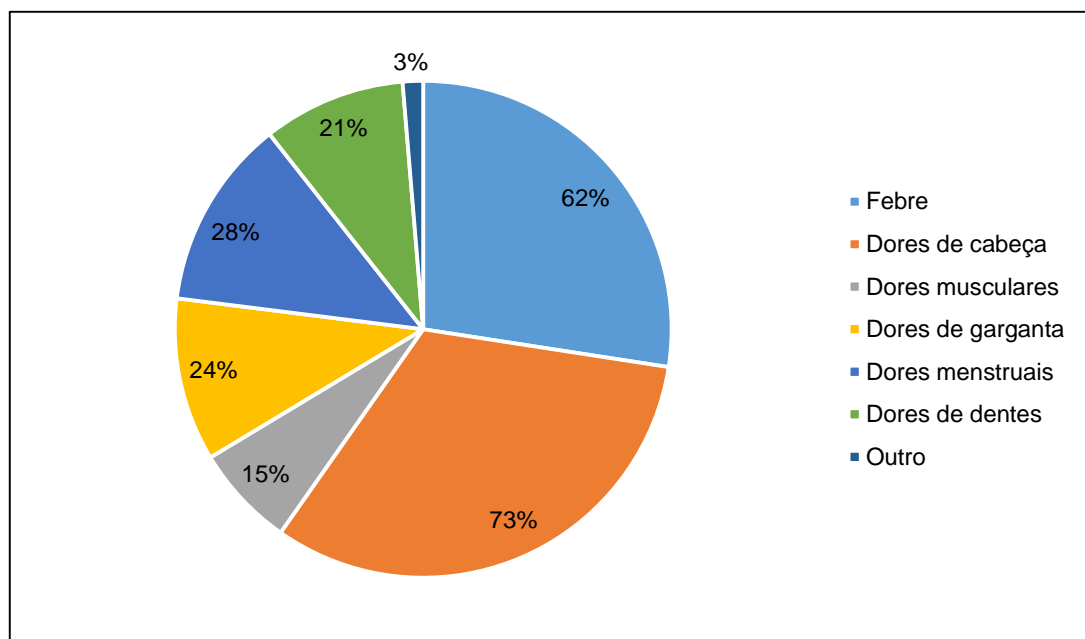


Figura 14: Representação gráfica dos motivos que levam ao consumo de paracetamol. A percentagem é relativa ao número de indivíduos. Como podemos observar os dois principais motivos que levam à toma de paracetamol são a febre e dores de cabeça.

3.2.1.4. Dosagem de paracetamol

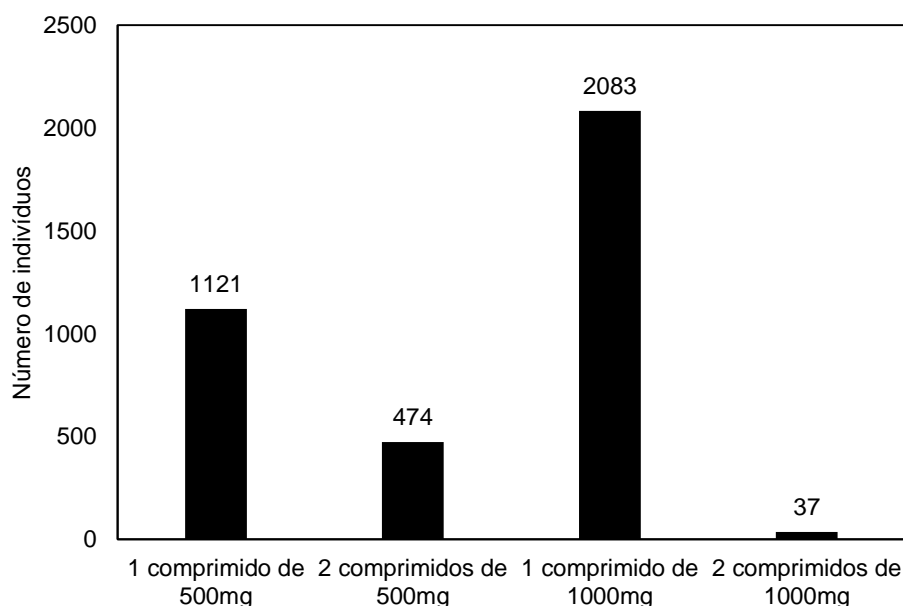


Figura 15: Representação gráfica da dosagem de paracetamol que a nossa amostra indicou tomar. No eixo das abcissas está representada a dosagem e no eixo das ordenadas o número de indivíduos. Pode observar-se que a maioria toma um comprimido de 1000 mg de paracetamol. Por cima de cada barra está inserido o número de indivíduos de cada grupo.

Quando questionados acerca da dose que tomam, apenas 7 % da amostra revelou desconhecer qual a dose de paracetamol que habitualmente toma. Porém, mais de metade dos indivíduos (52 %) toma habitualmente 1 comprimido de 1000 mg. Cerca de 28 % da amostra toma um comprimido de 500 mg, 12 % toma dois comprimidos de 500 mg e apenas 1 % da amostra toma dois comprimidos de 1000 mg (ver [Figura 15](#)).

3.2.1.5. Duração do tratamento com paracetamol

Tabela 12: Tabela representativa da frequência da toma de paracetamol. O “n” representa o número de indivíduos. Podemos observar que a maioria dos indivíduos toma o paracetamol de 8 em 8 horas, independentemente do número de dias que o faz.

	1 dia (n=411)		2 dias (n=227)		Mais de 2 dias (n=68)		Até se sentir melhor (n=468)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
De 6 em 6 horas	47	11	24	11	7	10	68	15
De 8 em 8 horas	279	68	164	72	50	74	327	70
De 12 em 12 horas	85	21	39	17	11	16	73	16

Dos indivíduos que sabem qual a dose que tomam habitualmente, cerca de 35 % afirmam fazer apenas uma toma, 11 % dos indivíduos tomam apenas durante um dia, 6 % durante dois dias, 2 % durante mais do que dois dias e 13 % mantêm a medicação até se sentirem melhor. É de notar que 34 % dos indivíduos da amostra não foram incluídos nesta análise porque assinalaram várias opções, não permitindo compreender qual o padrão de consumo desses indivíduos. Independentemente do número de dias que o tomam, a maioria dos indivíduos faz uma toma de 8 em 8 horas (ver Tabela 12). Um outro estudo revelou que 51,5 % da amostra quando recorre à automedicação, usa a medicação durante um período de 1 a 2 dias, 43,2 % durante um período de 3 a 4 dias e apenas 5,3 % usa a medicação durante 5 dias ou mais (Narciso, 2013), resultados estes concordantes com os obtidos na nossa amostra.

3.2.1.6. Perfil de consumo do paracetamol na amostra

De forma a compreender qual o perfil de consumo do paracetamol da amostra, torna-se necessário verificar a relação entre a dose consumida e a duração da toma (ver Tabela 13). Analisando esta relação verifica-se que, de um modo geral, a maioria dos indivíduos, independentemente da duração do tratamento, tomam 1 comprimido de 1000 mg e são muito poucos os que tomam 2 comprimidos de 1000 mg. Tendo em conta que a dose máxima diária recomendada de paracetamol é de 4000 mg (Goodman *et al.*, 2005), os indivíduos que tomam 1 comprimido de 500 mg, 2 comprimidos de 500 mg ou 1 comprimido de 1000 mg, independentemente de tomarem de 6 em 6 horas, 8 em 8 horas ou 12 em 12 horas, não ultrapassam a dose recomendada. No entanto, há que ter em conta que, mesmo quando o paracetamol é consumido em doses consideradas seguras, pode causar efeitos adversos devido a uma série de fatores individuais (Twycross *et al.*, 2013; Vale, 2011; McClain *et al.*, 1999) e fatores externos/hábitos que abordamos acima. Além disso, também tem que se ter em consideração que a concentração plasmática máxima do paracetamol é atingida cerca de 45 minutos após a toma do fármaco e que a duração total do seu efeito analgésico é de cerca de 4-6 horas (Albert, 1974).

Para os indivíduos que consomem 2 comprimidos de 1000 mg a cada toma, bastam apenas 2 tomas num dia para atingir a dose máxima diária recomendada. Um dia tem 24 horas, fazendo uma toma de 6 em 6 horas, fazem-se 4 tomas por dia, se a toma for feita de 8 em 8 horas, fazem-se 3 tomas por dia e se for feita de 12 em 12 horas fazem-se duas tomas por dia. Assim, os indivíduos que fazem tomas com 6 ou com 8 horas de intervalo

entre tomas, se consumirem 2 comprimidos de 1000 mg em cada toma, irão ultrapassar a dose diária máxima recomendada. Já os que consumirem 2 comprimidos de 1000 mg com intervalo de tomas de 12 horas irão atingir essa dose. Através da análise da tabela 8 verifica-se que há 1 % de indivíduos que toma 2 comprimidos de 1000 mg de 8 em 8 horas durante um dia. A dose diária consumida por estes indivíduos é então superior à dose máxima diária recomendada. Relativamente aos indivíduos que mantêm o tratamento com paracetamol durante dois dias ou mais dias e aos que o fazem até se sentirem melhor, além de excederem diariamente a dose máxima recomendada, prolongam esse excesso durante vários dias, o que, juntamente com outros fatores, podem determinar a ocorrência de uma intoxicação pelo paracetamol.

Tabela 13: Tabela demonstrativa da relação entre a dose de paracetamol tomada e a frequência de toma. Todos os valores são apresentados em percentagem de indivíduos.

Duração		Dose			
		1 comprimido 500 mg	2 comprimidos 500 mg	1 comprimido 1000 mg	2 comprimidos 1000 mg
1 dia	6-6 horas	30%	30%	40%	0%
	8-8 horas	29%	10%	59%	1%
	12-12 horas	28%	13%	59%	0%
2 dias	6-6 horas	38%	17%	42%	4%
	8-8 horas	30%	10%	57%	2%
	12-12 horas	44%	8%	49%	0%
Mais de 2 dias	6-6 horas	14%	43%	29%	14%
	8-8 horas	24%	14%	62%	0%
	12-12 horas	9%	18%	73%	0%
Até se sentir melhor	6-6 horas	21%	13%	60%	6%
	8-8 horas	22%	13%	64%	1%
	12-12 horas	27%	15%	56%	1%

3.2.1.7. Opinião acerca da interferência do paracetamol com outros medicamentos e dos efeitos secundários por excesso de dose

Relativamente à opinião da amostra acerca da interferência que os medicamentos que contêm paracetamol podem ou não ter com outros medicamentos, cerca de 35 % da amostra não tem uma opinião formada acerca disso, pelo que respondeu “Não sei/desconheço” e 35 % da amostra acha que sim, que esses medicamentos podem interferir com outros. Os restantes 30 % da amostra acham que não há interferência.

No que diz respeito à opinião da amostra acerca dos efeitos secundários que os medicamentos constituídos por paracetamol podem provocar por excesso de dose, 77 % da amostra considera que os medicamentos que contêm paracetamol podem levar ao aparecimento de efeitos secundários quando consumidos em doses excessivas. Pelo contrário, apenas 3 % da amostra é da opinião de que estes medicamentos não provocam quaisquer efeitos secundários mesmo quando tomados em excesso. Há ainda alguns indivíduos (cerca de 20 %) que acham que os medicamentos que contêm paracetamol talvez possam levar ao aparecimento de efeitos secundários quando tomados em doses elevadas.

Foi observado numa amostra de 138 indivíduos, que 89,9 % estava consciente dos possíveis riscos associados à prática da automedicação, sendo que destes, 14,4 % fizeram referência às interações medicamentosas como um dos riscos desta prática e 13,6 % referiram os erros de dosagem/sobredosagem como um potencial risco (Narciso, 2013). Tendo em conta estes dados, achou-se pertinente fazer a caracterização da amostra relativamente à área profissional, tendo-se verificado que a maioria dos indivíduos da área da saúde (62 %) tem conhecimento acerca das potenciais interações medicamentosas entre o paracetamol e outros medicamentos, ao contrário dos indivíduos das restantes áreas que, de um modo geral, estão uniformemente distribuídos pelas opiniões. Relativamente à ocorrência de efeitos secundários por excesso de dose, fazendo a caracterização da amostra tendo em conta a área profissional, verifica-se que, independentemente da área profissional, a maioria dos indivíduos considera que podem ocorrer efeitos secundários por excesso de dose de paracetamol, no entanto, a percentagem de indivíduos da área da saúde que é da opinião que o paracetamol pode provocar efeitos adversos por excesso de dose é superior (92 %) à das restantes áreas. Estes resultados estão de acordo com outros trabalhos, em que se verifica que existe associação entre o conhecimento dos efeitos adversos dos medicamentos e a área de formação, sendo que neste estudo a percentagem de estudantes que frequenta cursos da área da saúde e que tem conhecimento acerca dos efeitos adversos dos medicamentos também é superior, quando comparada com a percentagem de estudantes de outras áreas científicas (Ribeiro *et al.*, 2010).

Não deixa de ser curioso verificar que, dos 1389 indivíduos que consideraram que o paracetamol pode interagir com outros medicamentos, 230 tomam medicação diária e destes, 211 automedicam-se, isto é, mesmo tendo a convicção de que o paracetamol pode interagir com outros medicamentos e mesmo tomando medicação diária, continuam a automedicar-se com paracetamol. Além disso, destes 211 indivíduos apenas 6 estão inseridos na área profissional da saúde, sendo que os restantes à partida não possuem

conhecimento suficiente para se automedicarem com o paracetamol e, por isso, apresentam um comportamento de risco ao adotar esta prática, tendo em conta que tomam medicação diariamente.

Relativamente aos 3082 indivíduos que consideram que o paracetamol pode proporcionar efeitos adversos quando consumido em excesso, 2899 recorrem à automedicação e destes, 20 consomem geralmente dois comprimidos de 1000 mg em cada toma. Destes 20 indivíduos, 1 faz apenas uma toma, 7 tomam durante um dia e 3 durante 2 dias, 1 mantém o tratamento durante mais de dois dias e 3 prolongam até se sentirem melhor. Deste modo verifica-se que, mesmo achando que o paracetamol tem a capacidade de provocar efeitos adversos quando consumido em excesso, alguns destes indivíduos, além de consumirem em excesso, prolongam este consumo excessivo por vários dias, pondo em causa o seu estado de saúde.

3.2.1.8. Recomendação do paracetamol a outras pessoas

Quando questionados acerca de se recomendariam ou não os medicamentos que contêm paracetamol a outras pessoas, 90 % dos indivíduos assumiram que sim, que os recomendariam. Os restantes 10 % assumem que não recomendariam esses medicamentos a outra pessoa.

3.2.1.9. Prevalência de mal-estar após a toma de paracetamol

Quando questionados sobre alguma vez se terem sentido mal após tomarem algum medicamento que continha paracetamol, 98 % da amostra respondeu que isso nunca aconteceu e apenas 2 % afirma ter-se sentido mal após tomar um medicamento que contém paracetamol. Tendo em conta a baixa percentagem da amostra que se sentiu mal após tomar o medicamento, achou-se importante fazer a caracterização dessa amostra. O grupo de indivíduos que já se sentiu mal após ter tomado o paracetamol tem uma média de idades de 28 ± 11 anos ($n = 82$) e é constituído essencialmente por mulheres (69 %), e por indivíduos com o ensino superior (68 %), estudantes (61 %) e da região Norte (62 %). No entanto, esta maioria deve-se apenas ao facto destes serem os grupos com maior número de indivíduos da amostra, uma vez que, analisando a relação entre o mal-estar após a toma do paracetamol e as variáveis género, nível de ensino, área profissional e

região não se verificam diferenças relevantes, sendo que a maioria não se sentiu mal após tomar o medicamento. Num estudo realizado no Brasil foi observado que de 330 indivíduos que já se tinham automedicado, 6,4 % (21 indivíduos) afirmaram ter tido problemas (Galato *et al.*, 2012), uma percentagem superior à encontrada no nosso estudo.

Dos indivíduos que não recomendariam o consumo do paracetamol a outra pessoa, cerca de 6 % já se sentiram mal após tomar o medicamento, daí que não recomendem a mais ninguém.

Embora a taxa de indivíduos que afirmou já se ter sentido mal após a toma do paracetamol seja baixa quando comparada com o oposto, foi pertinente fazer a caracterização deste grupo relativamente à idade e aos hábitos de consumo de álcool, tabagismo, consumo de chá, toma diária de medicação, obesidade, dosagens de consumo de paracetamol e duração da toma (ver Tabela 14). Neste grupo de indivíduos, a maioria (76 %) está inserido no grupo adulto jovem, 22 % no grupo adulto e apenas 2 % no grupo da 3ª idade.

Tabela 14: Tabela representativa da caracterização da amostra que respondeu sentirem-se mal após a toma do paracetamol relativa aos hábitos de consumo de álcool, tabaco, chá e medicação diária, à presença de obesidade e à dose que tomam e duração da toma. O “n” representa o número de indivíduos que no nosso estudo correspondeu a 82 (2%) do número total de indivíduos (4005).

	Indivíduos que se sentiram mal (n=82)
Consumo de álcool	%
Diariamente	4
Uma vez por semana	23
Uma vez por mês	15
Duas vezes por mês	9
Até 5 vezes por ano	18
Fumadores	10
Consomem chá	50
Consomem medicação diariamente	17
Obesos	7
Dose	
1 comprimido de 500 mg	27
2 comprimidos de 500 mg	11
1 comprimido de 1000 mg	51
2 comprimidos de 1000 mg	1
Duração da toma	
Apenas uma toma	21
1 dia	12
2 dias	4
Mais de 2 dias	2
Até se sentir melhor	13

Relativamente ao consumo de álcool, de entre os indivíduos que já se sentiram mal após tomar medicamentos que continham paracetamol, 68 % consome álcool. Sabe-se que o consumo crónico de álcool pode aumentar a suscetibilidade à ocorrência de hepatotoxicidade pelo paracetamol (Tanaka *et al.*, 2000). No entanto, isso depende de fatores como a quantidade de álcool que é ingerida, da duração da ingestão do álcool e do tempo que decorre entre a ingestão de álcool e a ingestão de paracetamol (Thummel *et al.*, 2000). Neste grupo de indivíduos, apenas 4 % consome álcool diariamente e não temos informação acerca da quantidade de álcool que consomem nem do tempo que decorre entre o consumo de álcool e o consumo de paracetamol, não podendo concluir-se se estes indivíduos têm suscetibilidade aumentada à hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol. Além disso, o facto dos indivíduos se terem sentido mal não é automaticamente sinónimo de hepatotoxicidade, podendo a má-disposição dever-se a outros fatores.

Segundo Schmidt e colaboradores, os fumadores devem ser considerados doentes de alto risco relativamente à hepatotoxicidade causada pelo paracetamol (Schmidt e Dalhoff, 2003), e na amostra em estudo observou-se que 10 % dos indivíduos que se sentiram mal após a toma de paracetamol são fumadores.

Dos indivíduos que já se sentiram mal após consumir paracetamol, 50 % consome chá. Tendo em conta que o chá contém substâncias que podem interferir com o metabolismo de vários fármacos, nomeadamente o paracetamol, há que considerar essas substâncias para a hepatotoxicidade produzida pelo paracetamol (Jang *et al.*, 2004).

Há ainda 17 % de indivíduos que consome medicação diariamente. Neste grupo de indivíduos que já se sentiu mal após o consumo de paracetamol e que toma medicação diária, há uma mulher que indicou tomar a pílula, e está descrito que os métodos contraceptivos orais podem interferir com o metabolismo do paracetamol, potenciando a hepatotoxicidade pelo fármaco (Miners *et al.*, 1983; Kulo *et al.*, 2014). Assim, este poderá ser o motivo pelo qual a mulher se sentiu mal. Há ainda um indivíduo que toma omeprazol diariamente. O facto de este medicamento poder aumentar a suscetibilidade à ocorrência de hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol pode ter contribuído para que o indivíduo se sentisse mal (Sarich *et al.*, 1997).

Verificou-se que nesta amostra de indivíduos que já se sentiu mal após o consumo de paracetamol, 7 % são obesos. Tendo em conta que a obesidade pode aumentar o risco de ocorrência de hepatotoxicidade pelo paracetamol (Michaut *et al.*, 2014), estes indivíduos poderão ter-se sentido mal devido à sua condição de obesidade.

É de notar que todos os fatores analisados anteriormente neste grupo de indivíduos, o consumo de álcool, o tabaco, o consumo de chá e medicação diária, apesar de aumentarem a suscetibilidade dos indivíduos para a ocorrência de hepatotoxicidade, não significa que o tenham feito nestes casos em concreto. Para se poder afirmar que esta má disposição teve como base a hepatotoxicidade seria necessário realizar outros exames, nomeadamente a quantificação das transaminases hepáticas (ALT (Alanina Aminotransferase) e AST (Aspartato Aminotransferase)) cujos valores sofrem um aumento na presença de hepatotoxicidade (McClain *et al.*, 1999).

Do grupo de indivíduos que já se sentiu mal após tomar paracetamol, a maioria (51 %) toma 1 comprimido de 1000 mg e apenas 1 % toma 2 comprimidos de 1000 mg. No que diz respeito à duração do tratamento, cerca de 21 % faz apenas uma toma, 12 % toma durante um dia, 4 % toma durante dois dias, 2 % mantém a medicação durante mais de dois dias e 13 % prolonga o tratamento até se sentir melhor (ver Tabela 14). É de notar que relativamente à duração da toma, cerca de 48 % dos indivíduos não foram considerados uma vez que assinalaram várias opções de resposta.

Para compreender qual o perfil de consumo do paracetamol desta amostra, torna-se necessário verificar qual a relação entre a dose consumida e a duração da toma (ver Tabela 15). Verificou-se que, dos indivíduos que tomam medicação durante um dia, a maioria (40 %) toma um comprimido de 1000 mg de 8 em 8 horas, não ultrapassando a dose máxima diária recomendada. Há ainda 10 % dos indivíduos que toma durante um dia, 2 comprimidos de 1000 mg a cada 8 horas, excedendo a dose máxima diária recomendada e colocando em risco a sua saúde. Relativamente aos indivíduos que tomam a medicação durante 2 dias, verificou-se que a maioria (67 %) faz uma toma de 1 comprimido de 1000 mg a cada 8 horas e os restantes 33 % tomam 1 comprimido de 500 mg de 6 em 6 horas, não ultrapassando a dose máxima diária recomendada de paracetamol. No grupo de indivíduos que toma a medicação durante mais de 2 dias, 50 % toma 1 comprimido de 500 mg de 6 em 6 horas e os restantes (50 %) tomam a mesma dose a cada 8 horas, não ultrapassando a dose máxima diária recomendada de 4000 mg de paracetamol (Goodman *et al.*, 2005). No que diz respeito aos indivíduos que prolongam a medicação até se sentirem melhor, a maioria (45 %) toma 1 comprimido de 1000 mg de 8 em 8 horas, não correndo o risco de ultrapassar as doses recomendadas. Os restantes indivíduos também não ultrapassam a dose máxima recomendada. De um modo geral, a maioria dos indivíduos que já se sentiu mal após o consumo de paracetamol parece ter um padrão de consumo que não ultrapassa a dose máxima diária recomendada de paracetamol. Assim, considerando que se sentiram mal e que não foi por excesso de dose, isto poderá estar relacionado com fatores genéticos inerentes aos indivíduos, nomeadamente polimorfismos

genéticos, que fazem com que eles sejam mais suscetíveis à toxicidade provocada pelo paracetamol (Zhao e Pickering, 2011; Court *et al.*, 2001), além de todos os outros fatores já abordados que são considerados como fatores de risco para a hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol, como o consumo de álcool, chá, medicação diária e o tabagismo.

É de notar que dos 82 indivíduos que já se sentiram mal após ter tomado paracetamol, há 3 indivíduos que não apresentam qualquer um destes fatores, isto é, não consomem álcool, não bebem chá, não tomam medicação diariamente, não fumam, nem são obesos. Além disso, o padrão de consumo de paracetamol destes indivíduos também não os coloca em risco de hepatotoxicidade pelo paracetamol por sobredosagem. Assim, à partida, nenhum destes fatores poderá ter interferido com o paracetamol causando o mal-estar do indivíduo. Nestes indivíduos, talvez tenham sido os fatores genéticos, ou seja, a farmacogenética, inerentes ao próprio indivíduo os causadores desta má-disposição, nomeadamente polimorfismos genéticos, que fazem com que eles sejam mais suscetíveis à toxicidade provocada pelo paracetamol (Zhao e Pickering, 2011; Court *et al.*, 2001).

Tabela 15: Tabela representativa do padrão de consumo dos indivíduos que já se sentiram mal após o consumo de paracetamol.

Duração		Dose			
		1 comprimido 500 mg	2 comprimidos 500 mg	1 comprimido 1000 mg	2 comprimidos 1000 mg
1 dia	6-6 horas	0%	0%	0%	0%
	8-8 horas	0%	0%	40%	10%
	12-12 horas	30%	10%	10%	0%
2 dias	6-6 horas	33%	0%	0%	0%
	8-8 horas	0%	0%	67%	0%
	12-12 horas	0%	0%	0%	0%
Mais de 2 dias	6-6 horas	50%	0%	0%	0%
	8-8 horas	50%	0%	0%	0%
	12-12 horas	0%	0%	0%	0%
Até se sentir melhor	6-6 horas	0%	0%	9%	0%
	8-8 horas	9%	18%	45%	0%
	12-12 horas	0%	9%	9%	0%

4. Conclusão

Neste estudo verificou-se que apesar de alguns indivíduos afirmarem nunca ter tomado paracetamol (3 %) e outros desconhecerem se alguma vez já tinham tomado (4 %), todos os indivíduos da amostra em estudo, ou seja 4005 indivíduos, já tomaram paracetamol. Isto demonstra que nem todos os indivíduos que consomem paracetamol o fazem de uma forma consciente, isto é, muitas vezes estão a tomar paracetamol sem ter conhecimento disso. De um modo geral, as mulheres, os indivíduos que frequentaram o ensino superior e os profissionais de saúde são os que estão mais bem informados acerca do medicamento. O medicamento mais consumido pelos indivíduos da amostra é o ben-u-ron, sendo que 99 % dos indivíduos já o tomou.

Dos indivíduos em estudo, 94 % já recorreu à prática da automedicação com medicamentos que contêm paracetamol, sendo que os homens recorreram menos do que as mulheres, bem como os indivíduos com menos habilitações literárias, os profissionais de saúde e os indivíduos das regiões Autónomas, quando comparados com os respetivos grupos. Os profissionais de saúde adotam menos esta prática relativamente aos profissionais das restantes áreas possivelmente porque têm mais conhecimento neste assunto. No entanto, apesar de haver uma elevada taxa de automedicação na amostra, 84 % fá-lo pontualmente, enquanto apenas 1 % da amostra o faz mais do que uma vez por semana. Assim, verifica-se que a maioria só o faz quando é necessário. Os principais motivos que levam os indivíduos a automedicar-se são as dores de cabeça (73 %) e a febre (62 %).

Em relação às doses que habitualmente tomam, a maioria (52 %) toma um comprimido de 1000 mg. Já quanto à duração da toma, 35 % faz apenas uma toma, isto é, toma o paracetamol para aliviar a dor apenas no momento, não prolongando o tratamento por mais dias. Pelo contrário, 11 %, 6 % e 2 % dos indivíduos mantêm o tratamento durante um dia, dois dias, ou mais de dois dias, respetivamente e 13 % prolongam até se sentir melhor. Relacionando a dose tomada e a duração da toma constatou-se que os indivíduos que tomam 1 comprimido de 500 mg, 2 comprimidos de 500 mg ou 1 comprimido de 1000 mg, independentemente da duração da toma, não excedem a dose máxima diária recomendada de paracetamol, estando em menor risco de sofrer efeitos adversos provocados pelo medicamento, embora outros fatores também tenham que ser tidos em conta. Por outro lado, os indivíduos que consomem 2 comprimidos de 1000 mg de cada vez estão em elevado risco de sofrer efeitos adversos devido ao excesso de dose.

Observou-se que do grupo de indivíduos que toma o paracetamol durante um dia, 1 % dos indivíduos toma 2 comprimidos de 1000 mg de 8 em 8 horas, excedendo assim a dose máxima diária recomendada. Do grupo de indivíduos que toma o paracetamol durante 2 dias, 4 % e 2 % toma 2 comprimidos de 1000 mg de 6 em 6 e de 8 em 8 horas, respetivamente, excedendo também a dose máxima diária recomendada. Há ainda 14 % que toma 2 comprimidos de 1000 mg de paracetamol de 6 em 6 horas durante mais de dois dias e dos indivíduos que mantêm o tratamento até se sentirem melhor, 6 % e 1 % tomam um comprimido de 1000 mg de 6 em 6 e de 8 em 8 horas, respetivamente. Apesar disso, aqueles que têm um perfil de consumo que não ultrapassa a dose máxima diária recomendada não estão “imunes” à ocorrência de hepatotoxicidade pelo paracetamol, caso tenham um ou vários fatores dos que se descreveram neste trabalho e que podem causar hepatotoxicidade, mesmo com doses terapêuticas.

Quando questionada a opinião dos indivíduos acerca da interação que o paracetamol pode ter com outros medicamentos, 35 % dos indivíduos acha que há interação, estando os restantes divididos entre opiniões. A maioria dos profissionais de saúde (62 %) tem conhecimento acerca da interação, ao contrário dos indivíduos das restantes áreas profissionais, que se dividem entre opiniões. Sobre a opinião acerca dos efeitos secundários que o paracetamol pode provocar por excesso de dose, a maioria dos indivíduos (77 %) acha que isso pode acontecer, apenas 3 % acha que não e 20 % acha que talvez. Esta maioria aplica-se a todas as áreas profissionais no presente trabalho.

A maioria dos indivíduos da amostra (90 %) afirma que recomendaria o paracetamol a outras pessoas, apenas 10 % não o faria.

Dos dados recolhidos, apenas 2 % dos indivíduos já se sentiram mal após tomar o paracetamol. Verificou-se que destes, 13 % têm idade igual ou superior a 40 anos, 68 % consomem álcool, 10 % são fumadores, 50 % consomem chá, 17 % tomam medicação diariamente e 7 % são obesos, fatores que estão associados ao aumento da hepatotoxicidade provocada pelo paracetamol, podendo ter levado ao mal-estar destes indivíduos. Um achado importante a ter em conta é que a maioria destes indivíduos toma doses que não ultrapassam a dose máxima diária recomendada. Neste grupo de indivíduos que já se sentiram mal após tomar paracetamol há cerca de 4 % ($n = 3$) que não apresenta nenhum destes fatores. Nestes indivíduos a má disposição pode estar relacionada com fatores genéticos do próprio indivíduo, isto é, com a farmacogenética. Para se poder confirmar que a causa do mau estar está relacionada com o desenvolvimento de hepatotoxicidade, ou então é de origem farmacogenética, estes estudos deveriam ser

continuados neste grupo específico, recorrendo a testes exaustivos, ou então à confirmação por um clínico dessa condição.

De acordo com os dados obtidos e extrapolando para a população portuguesa em geral, verifica-se que recorre ao paracetamol ou aos medicamentos que contêm paracetamol pontualmente e principalmente em situações de dores de cabeça ou febre, e a maioria fá-lo sem recorrer a profissionais de saúde. A maioria faz apenas um toma e são poucos os que têm perfis de consumo cuja dose ultrapassa a dose máxima diária recomendada. No entanto, há que destacar a não obtenção do perfil de consumo de 34 % indivíduos da amostra, provavelmente pela interpretação errada dessa questão por parte dos indivíduos, ou então pela formulação incorreta da questão no inquérito. Apesar de os indivíduos não terem grande conhecimento acerca da interação que estes medicamentos podem ter com outros e de a maioria estar consciente dos efeitos que podem provocar por excesso de dose, a maioria recomenda a sua toma. Curiosamente, alguns dos que afirmam ter conhecimento cerca das interações medicamentosas que estes fármacos podem ter com outros, continuam a automedicar-se com paracetamol mesmo fazendo medicação para outras patologias diariamente. Surpreendentemente, alguns dos que sabem que o paracetamol pode provocar efeitos adversos por excesso de dose, continuam a tomá-lo inadvertidamente, colocando em risco a sua saúde. A proporção de indivíduos que já se sentiu mal após a toma destes medicamentos é reduzida, apesar de grande parte da população analisada possuir alguns dos fatores que podem influenciar a ocorrência de hepatotoxicidade pelo paracetamol, tendo-se constatado que entre os indivíduos que se sentiram mal apenas 3 não possuem nenhum destes fatores.

Apesar do presente trabalho se basear somente numa amostra de 4005 indivíduos, a informação que nele consta pode ser extrapolada para a população portuguesa, em relação ao consumo do paracetamol. Assim, os resultados obtidos poderão servir de base para a sensibilização da população portuguesa sobre o consumo inadvertido do paracetamol em paralelo com o consumo de álcool, de tabaco, de chá, de outra medicação em curso e na presença de co-morbididades que podem influenciar a hepatotoxicidade induzida pelo fármaco. Além disso, estes dados poderão servir de base para estudos posteriores, nomeadamente genéticos, para a pesquisa de eventuais polimorfismos nos indivíduos que se sentiram mal após a toma do paracetamol. A pesquisa sobre estas causas que justificam esta reação ao paracetamol, mesmo na ausência de fatores que potenciam a hepatotoxicidade seria uma mais-valia para complementar este trabalho. Um outro estudo que poderia ser feito com o grupo de indivíduos que se sentiu mal após o consumo de paracetamol seria investigar as quantidades de álcool, tabaco, chá e medicação associada desse grupo, e cruzar esses dados com dados obtidos por análises

clínicas sobre os valores das transaminases hepáticas e de marcadores biológicos da hepatotoxicidade mediada pelo paracetamol. Desta forma seria possível traçar uma imagem mais real dos níveis de toxicidade a que estes indivíduos se expõem ao terem estes “comportamentos de risco”.

Referências bibliográficas

Abernethy, D. R., Divoll, M., Greenblatt, D. J. e Ameer, B. (1982). Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther*, 31(6), 783-790.

Abernethy, D. R., Greenblatt, D. J., Divoll, M., e Shader, R. I. (1983). Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. *J Lab Clin Med*, 101(6), 873-880.

Albert, K. S. S., A. J e Wagner, J. G. (1974). Pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in man. *J Pharmacokinet Biopharm*, 2(5), 381-393.

Anderson, B. J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*, 18(10), 915-921.

Anderson, B. J., Holford, N. H., Woollard, G. A., e Chan, P. L. (1998). Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol*, 46(3), 237-243.

Anderson, B. J., Holford, N. H., Woollard, G. A., Kanagasundaram, S., e Mahadevan, M. (1999). Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology*, 90(2), 411-421.

Anzenbacher, P., e Anzenbacherova, E. (2001). Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci*, 58(5-6), 737-747.

Aripin, K. N. B. N e Choonara, I. (2009). The management of paracetamol poisoning. *Pediatrics and Child Health*, 492-497.

Aubert, J., Begriche, K., Knockaert, L., Robin, M. A., e Fromenty, B. (2011). Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 35(10), 630-637.

Barrett, B. J. (1996). Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes: an appraisal of the epidemiologic evidence. *Am J Kidney Dis*, 28(1 Suppl 1), S14-19.

Bennett, W. M., Aronoff, G. R., Morrison, G., Golper, T. A., Pulliam, J., Wolfson, M., e Singer, I. (1983). Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *Am J Kidney Dis*, 3(3), 155-193.

Benson, G. D. (1983). Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther*, 33(1), 95-101.

- Berlin, C. M., Jr., Yaffe, S. J., e Ragni, M. (1980). Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol (New York)*, 1(2), 135-141.
- Bernal, W., Wendon, J., Rela, M., Heaton, N., e Williams, R. (1998). Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology*, 27(4), 1050-1055.
- Bertoldi, A. D., Barros, A. J. D., Hallal, P. C., e Lima, R. C. (2004). Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. *Rev Saúde Pública*, 38, 228-238.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., e Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*, 12 (3-4), 250-275.
- Bessems, J. G. e Vermeulen, N. P. (2001). Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol*, 31(1), 55-138.
- Blume, H., Ali, S. L., Elze, M., Kramer, J., Wendt, G., e Scholz, M. E. (1994). [Relative bioavailability of paracetamol in suppositories preparations in comparison to tablets]. *Arzneimittelforschung*, 44(12), 1333-1338.
- Bogan, J., e Smith, H. (1968). The relation between primidone and phenobarbitone blood levels. *J Pharm Pharmacol*, 20(1), 64-67.
- Borin, M. T. e Ayres, J.W. (1989). Single dose availability of acetaminophen following oral absorption. *International Journal of Pharmaceutics*, 54, 199-209.
- Botting, R., e Ayoub, S. S. (2005). COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 72(2), 85-87.
- Boutaud, O., Aronoff, D. M., Richardson, J. H., Marnett, L. J., e Oates, J. A. (2002). Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(10), 7130-7135.
- Bray, G. P., Harrison, P. M., O'Grady, J. G., Tredger, J. M., e Williams, R. (1992). Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol*, 11(4), 265-270.
- Brodie, B. B e Axelrod, J. (1948). The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 94, 29-38.
- Buckley, N. A., Whyte, I. M., O'Connell, D. L., e Dawson, A. H. (1999). Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol*, 37(6), 759-767.

- Bujalska, M. (2003). Effect of cyclooxygenase and NO synthase inhibitors administered centrally on antinociceptive action of acetaminophen (Part II). *Pol J Pharmacol*, 55(6), 1001-1011.
- Bujalska, M. (2004). Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol J Pharmacol*, 56(5), 605-610.
- Bujalska, M., e Gumulka, W. S. (2001). Effect of cyclooxygenase and NO synthase inhibitors on antinociceptive action of acetaminophen. *Pol J Pharmacol*, 53(4), 341-350.
- Cabrita, J., Ferreira, H., Iglésias, P., Baptista, T., Rocha, E., Silva, A. L., e Miguel, J. P. (2001). Estudo do padrão de medicamentos pelos estudantes da Universidade de Lisboa. *Revista Portuguesa da Saúde Pública*, 19, 39-47.
- Campbell, N. R., e Baylis, B. (1992). Renal impairment associated with an acute paracetamol overdose in the absence of hepatotoxicity. *Postgrad Med J*, 68(796), 116-118.
- Carrillo, J. A., e Benitez, J. (2000). Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*, 39(2), 127-153.
- Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., e Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(21), 13926-13931.
- Chandrasekharan, N. V., e Simmons, D. L. (2004). The cyclooxygenases. *Genome Biol*, 5(9), 241.
- Chen, W., Koenigs, L. L., Thompson, S. J., Peter, R. M., Rettie, A. E., Trager, W. F., e Nelson, S. D. (1998). Oxidation of acetaminophen to its toxic quinone imine and nontoxic catechol metabolites by baculovirus-expressed and purified human cytochromes P450 2E1 and 2A6. *Chem Res Toxicol*, 11(4), 295-301.
- Cheung, C., Yu, A. M., Ward, J. M., Krausz, K. W., Akiyama, T. E., Feigenbaum, L., e Gonzalez, F. J. (2005). The cyp2e1-humanized transgenic mouse: role of cyp2e1 in acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos*, 33(3), 449-457.
- Clissold, S. P. (1986). Paracetamol and phenacetin. *Drugs*, 32, 46-59.
- Cobden, I., Record, C. O., Ward, M. K., e Kerr, D. N. (1982). Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284(6308), 21-22.
- Cook, M. D., Williams, S. R., e Clark, R. F. (2007). Phenytoin-potentiated hepatotoxicity following acetaminophen overdose? A closer look. *Dig Dis Sci*, 52(1), 208-209.
- Corcoran, G. B., Mitchell, J. R., Vaishnav, Y. N., e Horning, E. C. (1980). Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. *Mol Pharmacol*, 18(3), 536-542.

Correa da Silva, M. G., Soares, M. C., e Muccillo-Baisch, A. L. (2012). Self-medication in university students from the city of Rio Grande, Brazil. *BMC Public Health*, 12, 339.

Coulthard, K. P., Nielson, H. W., Schroder, M., Covino, A., Matthews, N. T., Murray, R. S., e Van Der Walt, J. H. (1998). Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children. *J Paediatr Child Health*, 34(5), 425-431.

Court, M. H., Duan, S. X., von Moltke, L. L., Greenblatt, D. J., Patten, C. J., Miners, J. O., e Mackenzie, P. I. (2001). Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther*, 299(3), 998-1006.

Court, M. H., Freytsis, M., Wang, X., Peter, I., Guillemette, C., Hazarika, S., Duan, S. X., Greenblatt, D. J. e Lee, W. M. (2013). The UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A polymorphism c.2042C>G (rs8330) is associated with increased human liver acetaminophen glucuronidation, increased UGT1A exon 5a/5b splice variant mRNA ratio, and decreased risk of unintentional acetaminophen-induced acute liver failure. *J Pharmacol Exp Ther*, 345(2), 297-307.

Court, M. H., Peter, I., Hazarika, S., Vasiadi, M., Greenblatt, D. J., Lee, W. M., e Acute Liver Failure Study, G. (2014). Candidate gene polymorphisms in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Drug Metab Dispos*, 42(1), 28-32.

Cullen, S., Kenny, D., Ward, O. C., e Sabra, K. (1989). Paracetamol suppositories: a comparative study. *Arch Dis Child*, 64(10), 1504-1505.

Dahlin, D. C., Miwa, G. T., Lu, A. Y., e Nelson, S. D. (1984). N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 81(5), 1327-1331.

Daly, F. F., O'Malley, G. F., Heard, K., Bogdan, G. M., e Dart, R. C. (2004). Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med*, 44(4), 393-398.

Damasceno, D. D., Terra, F. S., Zanetti, H. H. V., D'Andréa, E. D., Silva, H. L. R., e Leite, J. A. (2007). Automedicação entre graduandos de enfermagem, farmácia e odontologia da Universidade Federal de Alfenas. *Rev. Min. Enf*, 11, 48-52.

Davis, M., Labadarios, D., e Williams, R. S. (1976). Metabolism of paracetamol after therapeutic and hepatotoxic doses in man. *J Int Med Res*, 4(4 Suppl), 40-45.

De-Giorgio, F., Lodise, M., Chiarotti, M., d'Aloja, E., Carbone, A., e Valerio, L. (2013). Possible fatal acetaminophen intoxication with atypical clinical presentation. *J Forensic Sci*, 58(5), 1397-1400.

Devlin, J., Wendon, J., Heaton, N., Tan, K. C., e Williams, R. (1995). Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology*, 21(4), 1018-1024.

Di Marzo, V., Bifulco, M., e De Petrocellis, L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*, 3(9), 771-784.

Diário da República, 1ª série, nº 75 12 de Agosto de 2009.

Direção Geral de Saúde. (2010). Elementos Estatísticos Saúde 2008. Portugal: Direção Geral de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas de Saúde. Divisão de Estatísticas de Saúde: Direção Geral de Saúde.

Dong, H., Haining, R. L., Thummel, K. E., Rettie, A. E., e Nelson, S. D. (2000). Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioactivation of acetaminophen. *Drug Metab Dispos*, 28(12), 1397-1400.

Dong, S. X., Ping, Z. Z., Xiao, W. Z., Shu, C. C., Bartoli, A., Gatti, G., D'Urso, S. e Perucca, E. (1998). Effect of active and passive cigarette smoking on CYP1A2-mediated phenacetin disposition in Chinese subjects. *Ther Drug Monit*, 20(4), 371-375.

Douglas, D. R., Sholar, J. B., e Smilkstein, M. J. (1996). A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol Extended Relief vs regular Tylenol). *Acad Emerg Med*, 3(8), 740-744.

Doudar, S. M., e Ahmed, A. E. (1987). A novel mechanism for the enhancement of acetaminophen hepatotoxicity by phenobarbital. *J Pharmacol Exp Ther*, 240(2), 578-583.

Edwards, R. J., Price, R. J., Watts, P. S., Renwick, A. B., Tredger, J. M., Boobis, A. R., e Lake, B. G. (2003). Induction of cytochrome P450 enzymes in cultured precision-cut human liver slices. *Drug Metab Dispos*, 31(3), 282-288.

Epstein, M. M., Nelson, S. D., Slattery, J. T., Kalhorn, T. F., Wall, R. A., e Wright, J. M. (1991). Inhibition of the metabolism of paracetamol by isoniazid. *Br J Clin Pharmacol*, 31(2), 139-142.

Farrell, S. E. (2014). Acetaminophen Toxicity. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/820200-overview>

European Coffee Federation (2014). European Coffee Report 2013/14: European Coffee Federation.

Ferreira, A. M. R., Borges, A., Rangel, R., Paula, M., Dias, M. J., e Carvalho, M. C. D. (2008). Avaliação das intoxicações medicamentosas em Portugal. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 94-110.

Fischer, L. J., Green, M. D., e Harman, A. W. (1985). Studies on the fate of the glutathione and cysteine conjugates of acetaminophen in mice. *Drug Metab Dispos*, 13(2), 121-126.

Flower, R. J., e Vane, J. R. (1972). Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*, 240(5381), 410-411.

Fored, C. M., Ejerblad, E., Lindblad, P., Fryzek, J. P., Dickman, P. W., Signorello, L. B., Lipworth, L., Elinder, C. G., Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Zack, M. M. e Nyren, O. (2001). Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*, 345(25), 1801-1808.

Forrest, J. A., Adriaenssens, P., Finlayson, N. D., e Prescott, L. F. (1979). Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 15(6), 427-431.

Galato, D., Madalena, J., e Pereira, G. (2012). Automedicação em estudantes universitários: a influência da área de formação. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17, 3323-3330.

Gardete C., L., Boavida, J. M., Fragoso de Almeida, J. P., Massano Cardoso, S., Dorés, J., Sequeira Duarte, J., Duarte, R., Ferreira, H., Medina, J. L., Nunes, J. S., Pereira, M. e Raposo, J. (2013). Diabetes: Factos e números 2013 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes: Observatório Nacional da Diabetes.

Godfrey, L., Bailey, I., Toms, N. J., Clarke, G. D., Kitchen, I., e Hourani, S. M. (2007). Paracetamol inhibits nitric oxide synthesis in murine spinal cord slices. *Eur J Pharmacol*, 562(1-2), 68-71.

Golembiewski, J., e Mueller, M. (2011). Intravenous acetaminophen. *J Perianesth Nurs*, 26(2), 116-119.

Goodman, L. S., Gilman, A., Hardman, J. G., Gilman, A. G., e Limbird, L. E. (2005). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (McGraw-Hill Ed. 11th ed.).

Graça, P. (2013). Estratégia para a redução do consumo de sal na alimentação em Portugal: Direcção Geral da Saúde.

Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., e Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 21(3), 201-232.

Graham, G. G., e Scott, K. F. (2005). Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*, 12(1), 46-55.

Graham, G. G., Scott, K. F., e Day, R. O. (2005). Tolerability of paracetamol. *Drug Saf*, 28(3), 227-240.

Ha, S. K. (2014). Dietary salt intake and hypertension. *Electrolyte Blood Press*, 12(1), 7-18.

Hansen, T. G., O'Brien, K., Morton, N. S., e Rasmussen, S. N. (1999). Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. *Acta Anaesthesiol Scand*, 43(8), 855-859.

Hariparsad, N., Nallani, S. C., Sane, R. S., Buckley, D. J., Buckley, A. R., e Desai, P. B. (2004). Induction of CYP3A4 by efavirenz in primary human hepatocytes: comparison with rifampin and phenobarbital. *J Clin Pharmacol*, 44(11), 1273-1281.

Harrill, A. H., Watkins, P. B., Su, S., Ross, P. K., Harbourt, D. E., Stylianou, I. M., Boorman, G. A., Russo, M. W., Sackler, R. S., Harris, S. C., Smith, P. C., Tennant, R., Bogue, M., Paigen, K., Harris, C., Contractor, T., Wiltshire, T., Rusyn, I. e Threadgill, D. W. (2009). Mouse population-guided resequencing reveals that variants in CD44 contribute to acetaminophen-induced liver injury in humans. *Genome Res*, 19(9), 1507-1515.

Hazai, E., Vereczkey, L., e Monostory, K. (2002). Reduction of toxic metabolite formation of acetaminophen. *Biochem Biophys Res Commun*, 291(4), 1089-1094.

He, F. J., e MacGregor, G. A. (2007). Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*, 22(4), 298-305.

Higdon, J. V., e Frei, B. (2006). Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 46(2), 101-123.

Hines, R. N. (2007). Ontogeny of human hepatic cytochromes P450. *J Biochem Mol Toxicol*, 21(4), 169-175.

Hodgman, M. J., e Garrard, A. R. (2012). A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin*, 28(4), 499-516.

Hogestatt, E. D., Jonsson, B. A., Ermund, A., Andersson, D. A., Bjork, H., Alexander, J. P., Cravatt, B. F., Basbaum, A. I. e Zygmunt, P. M. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem*, 280(36), 31405-31412.

Holownia, A., Mapoles, J., Menez, J. F., e Braszko, J. J. (1997). Acetaminophen metabolism and cytotoxicity in PC12 cells transfected with cytochrome P4502E1. *J Mol Med (Berl)*, 75(7), 522-527.

INFARMED. (2012). *Prontuário Terapêutico 11*, 2013: Ministério de Saúde.

Instituto Nacional de Estatística. (2009). *Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006*: Instituto Nacional de Estatística.

Instituto Nacional de Estatística. (2012). *Inquérito à utilização de Tecnologias da Informação e da Comunicação pelas famílias*: Instituto Nacional de Estatística.

Instituto Nacional de Estatística. (2012). *Censos 2011, XV Recenseamento geral da população, Resultados definitivos*. Portugal.

Jang, E. H., Park, Y. C., e Chung, W. G. (2004). Effects of dietary supplements on induction and inhibition of cytochrome P450s protein expression in rats. *Food Chem Toxicol*, 42(11), 1749-1756.

Jequier, E., e Constant, F. (2010). Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr*, 64(2), 115-123.

Ji, P., Wang, Y., Li, Z., Doddapaneni, S., Hertz, S., Furness, S., e Sahajwalla, C. G. (2012). Regulatory review of acetaminophen clinical pharmacology in young pediatric patients. *J Pharm Sci*, 101(12), 4383-4389.

Johansson, I., Eliasson, E., Norsten, C., e Ingelman-Sundberg, M. (1986). Hydroxylation of acetone by ethanol- and acetone-inducible cytochrome P-450 in liver microsomes and reconstituted membranes. *FEBS Lett*, 196(1), 59-64.

Johnsrud, E. K., Koukouritaki, S. B., Divakaran, K., Brunengraber, L. L., Hines, R. N., e McCarver, D. G. (2003). Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J Pharmacol Exp Ther*, 307(1), 402-407.

Kalsi, S. S. W., D.M.; Waring, W.S. e Dargan, P.I. (2011). Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? *Journal of Open Access Emergency Medicine*, 3, 69-76.

Klemenc-Ketis, Z., Hladnik, Z., e Kersnik, J. (2010). Self-medication among healthcare and non-healthcare students at University of Ljubljana, Slovenia. *Med Princ Pract*, 19(5), 395-401.

Klotz, U. (2012). Paracetamol (acetaminophen) - a popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittelforschung*, 62(8), 355-359.

Kolwankar, D., Vuppalandhi, R., Ethell, B., Jones, D. R., Wrighton, S. A., Hall, S. D., e Chalasani, N. (2007). Association between nonalcoholic hepatic steatosis and hepatic cytochrome P-450 3A activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5(3), 388-393.

Kostrubsky, S. E., Sinclair, J. F., Strom, S. C., Wood, S., Urda, E., Stolz, D. B., Wen, Y. H., Kulkarni, S. e Mutlib, A. (2005). Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen hepatotoxicity due to inhibition of UDP-glucuronosyltransferases in cultured human hepatocytes. *Toxicol Sci*, 87(1), 146-155.

Kuehl, P., Zhang, J., Lin, Y., Lamba, J., Assem, M., Schuetz, J., Watkins, P. B., Daly, A., Wrighton, S. A., Hall, S. D., Maurel, P., Relling, M., Brimer, C., Yasuda, K., Venkataramanan, R., Strom, S., Thummel, K., Boguski, M. S. e Schuetz, E. (2001). Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*, 27(4), 383-391.

Kulo, A., Van Calsteren, K., van de Velde, M., Mulabegovic, N., Verbesselt, R., de Hoon, J. N., Verhaeghe, J. e Allegaert, K. (2014). Weight, pregnancy and oral contraceptives affect intravenous paracetamol clearance in young women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(5), 599-604.

Kupiec, T. C., Raj, V., e Vu, N. (2006). Pharmacogenomics for the forensic toxicologist. *J Anal Toxicol*, 30(2), 65-72.

Laine, J. E., Auriola, S., Pasanen, M., e Juvonen, R. O. (2009). Acetaminophen bioactivation by human cytochrome P450 enzymes and animal microsomes. *Xenobiotica*, 39(1), 11-21.

Lall, S. B., e Paul, R. (1998). Paracetamol poisoning in children. *Indian J Pediatr*, 65(3), 393-400.

- Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hynan, L. S., Reisch, J. S., Schiodt, F. V., Ostapowicz, G., Shakil, A. O. e Lee, W. M. (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*, 42(6), 1364-1372.
- Laska, E. M., Sunshine, A., Mueller, F., Elvers, W. B., Siegel, C., e Rubin, A. (1984). Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA*, 251(13), 1711-1718.
- Lauterburg, B. H., e Velez, M. E. (1988). Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut*, 29(9), 1153-1157.
- Lee, S. S., Buters, J. T., Pineau, T., Fernandez-Salguero, P., e Gonzalez, F. J. (1996). Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Biol Chem*, 271(20), 12063-12067.
- Lee, W. H., Kramer, W. G., e Granville, G. E. (1981). The effect of obesity on acetaminophen pharmacokinetics in man. *J Clin Pharmacol*, 21(7), 284-287.
- Levy, G., Garrettson, L. K., e Soda, D. M. (1975). Letter: Evidence of placental transfer of acetaminophen. *Pediatrics*, 55(6), 895.
- Lindsay, J., Wang, L. L., Li, Y., e Zhou, S. F. (2008). Structure, function and polymorphism of human cytosolic sulfotransferases. *Curr Drug Metab*, 9(2), 99-105.
- Lu, Y., Sun, J., Petrova, K., Yang, X., Greenhaw, J., Salminen, W. F., Beger, R. D. e Schnackenberg, L. K. (2013). Metabolomics evaluation of the effects of green tea extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol*, 62, 707-721.
- Lucas, R., Warner, T. D., Vojnovic, I., e Mitchell, J. A. (2005). Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J*, 19(6), 635-637.
- Mackenzie, P. I., Bock, K. W., Burchell, B., Guillemette, C., Ikushiro, S., Iyanagi, T., Miners, J. O., Owens, I. S. e Nebert, D. W. (2005). Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenet Genomics*, 15(10), 677-685.
- Makin, A. J., Wendon, J., e Williams, R. (1995). A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*, 109(6), 1907-1916.
- Mallet, C., Daulhac, L., Bonnefont, J., Ledent, C., Etienne, M., Chapuy, E., Libert, F e Eschalier, A. (2008). Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain*, 139(1), 190-200.
- Manyike, P. T., Kharasch, E. D., Kalhorn, T. F., e Slattery, J. T. (2000). Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther*, 67(3), 275-282.
- Mattia, A., e Coluzzi, F. (2009). What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiol*, 75(11), 644-653.

- McClain, C. J., Holtzman, J., Allen, J., Kromhout, J., e Shedlofsky, S. (1988). Clinical features of acetaminophen toxicity. *J Clin Gastroenterol*, 10(1), 76-80.
- McClain, C. J., Kromhout, J. P., Peterson, F. J., e Holtzman, J. L. (1980). Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *JAMA*, 244(3), 251-253.
- McClain, C. J., Price, S., Barve, S., Devalarja, R., e Shedlofsky, S. (1999). Acetaminophen hepatotoxicity: An update. *Curr Gastroenterol Rep*, 1(1), 42-49.
- McGill, M. R., e Jaeschke, H. (2013). Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*, 30(9), 2174-2187.
- Melzer, E., Lang, A., Gopher, A., Almog, S., Ezra, D., e Bar-Meir, S. (1995). Omeprazole has no effect on acetaminophen kinetics in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 20(2), 125-128.
- Mendes, Z., Martins, A. P., Miranda, A. C., Soares, M. A., Ferreira, A. P., e Nogueira, A. (2004). Prevalência da automedicação na população urbana portuguesa. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40, 21-25.
- Meneton, P., Jeunemaitre, X., de Wardener, H. E., e MacGregor, G. A. (2005). Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*, 85(2), 679-715.
- Michaut, A., Moreau, C., Robin, M. A., e Fromenty, B. (2014). Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 34(7), e171-179.
- Miller, R. P., Roberts, R. J., e Fischer, L. J. (1976). Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther*, 19(3), 284-294.
- Miners, J. O., Attwood, J., e Birkett, D. J. (1983). Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 16(5), 503-509.
- Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter, W. Z., Gillette, J. R., e Brodie, B. B. (1973). Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*, 187(1), 211-217.
- Mitchell, J. R., Thorgeirsson, S. S., Potter, W. Z., Jollow, D. J., e Keiser, H. (1974). Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther*, 16(4), 676-684.
- Montgomery, C. J., McCormack, J. P., Reichert, C. C., e Marsland, C. P. (1995). Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg⁻¹) rectal acetaminophen in children. *Can J Anaesth*, 42(11), 982-986.
- Morris, M. E., e Levy, G. (1984). Renal clearance and serum protein binding of acetaminophen and its major conjugates in humans. *J Pharm Sci*, 73(8), 1038-1041.
- Morse, H. N. (1878). Ueber eine neue Darstellung methode der Acetylamidophenole. *Ber Deutscher Chem Ges*, 11, 232-233.

- Musshoff, F., Stamer, U. M., e Madea, B. (2010). Pharmacogenetics and forensic toxicology. *Forensic Sci Int*, 203(1-3), 53-62. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.07.011
- Mutlib, A. E., Goosen, T. C., Bauman, J. N., Williams, J. A., Kulkarni, S., e Kostrubsky, S. (2006). Kinetics of acetaminophen glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential implications in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol*, 19(5), 701-709.
- Narciso, A. P. S. (2013). *Prevalência da Automedicação nos alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da ULHT*. (Dissertação de Mestrado), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa.
- Narvanen, T., Halsas, M., Smal, J., e Marvola, M. (1998). Is one paracetamol suppository of 1000 mg bioequivalent with two suppositories of 500 mg. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 23(2), 203-206.
- Nawrot, P., Jordan, S., Eastwood, J., Rotstein, J., Hugenholtz, A., e Feeley, M. (2003). Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*, 20(1), 1-30.
- Newton, J. F., Hoefle, D., Gemborys, M. W., Mudge, G. H., e Hook, J. B. (1986). Metabolism and excretion of a glutathione conjugate of acetaminophen in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther*, 237(2), 519-524.
- Nguyen, G. C., Sam, J., e Thuluvath, P. J. (2008). Hepatitis C is a predictor of acute liver injury among hospitalizations for acetaminophen overdose in the United States: a nationwide analysis. *Hepatology*, 48(4), 1336-1341.
- Nogueira, R. M. A. (2011). *Análise da automedicação em Portugal e seus intervenientes*. (Tese de Mestrado), Instituto Universitário de Lisboa, Lisboa.
- OMS. (2014). Global status report on alcohol and health: Organização Mundial de Saúde.
- American Academy of Pediatrics (2001). Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics*, 108(4), 1020-1024.
- Pelissier, T., Alloui, A., Caussade, F., Dubray, C., Cloarec, A., Lavarenne, J., e Eschaliere, A. (1996). Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine₃ receptors: in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Ther*, 278(1), 8-14.
- Perdigão, C., Duarte, J. S., e Santos, A. (2010). Prevalência e caracterização da Hipercolesterolemia em Portugal. Estudo Hipócrates. *Revista Factores de Risco*, 12-19.
- Perdigão, C. R., E.; Duarte, J.C.; Santos, A. e Macedo, A. (2011). Prevalência, caracterização e distribuição dos principais factores de risco cardiovascular em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 30 (04), 393-432.
- Perucca, E., e Richens, A. (1979). Paracetamol disposition in normal subjects and in patients treated with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 7(2), 201-206.

Peterson, R. G., e Rumack, B. H. (1981). Age as a variable in acetaminophen overdose. *Arch Intern Med*, 141(3 Spec No), 390-393.

Pickering, G., Lorient, M. A., Libert, F., Eschali r, A., Beaune, P., e Dubray, C. (2006). Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther*, 79(4), 371-378.

Pini, L. A., Sandrini, M., e Vitale, G. (1996). The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol*, 308(1), 31-40.

Prescott, L. (2005). Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med*, 45(4), 409-413.

Prescott, L. F. (2000). Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol*, 49(4), 291-301.

Prescott, L. F. (2001). *Paracetamol (acetaminophen): A critical bibliographic review* (2nd ed.): CRC.

Prescott, L. F., Critchley, J. A., Balali-Mood, M., e Pentland, B. (1981). Effects of microsomal enzyme induction on paracetamol metabolism in man. *Br J Clin Pharmacol*, 12(2), 149-153.

Prescott, L. F., Proudfoot, A. T., e Cregeen, R. J. (1982). Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284(6313), 421-422.

Product Information: OFIRMEV (acetaminophen injection). San Diego, CA Cadence Pharmaceuticals, Inc; 2010.

Rabello, G. D., Forte, L. V., e Galvao, A. C. (2000). [Clinical evaluation of the efficacy of the paracetamol and caffeine combination in the treatment of tension headache]. *Arq Neuropsiquiatr*, 58(1), 90-98.

Raffa, R. B., e Codd, E. E. (1996). Lack of binding of acetaminophen to 5-HT receptor or uptake sites (or eleven other binding/uptake assays). *Life Sci*, 59(2), PL37-40.

Raffa, R. B., Stone, D. J., Jr., e Tallarida, R. J. (2000). Discovery of "self-synergistic" spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *J Pharmacol Exp Ther*, 295(1), 291-294.

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., e Henderson, G. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology* (7th ed.). Churchill Livinstone.

Raucy, J. L., Lasker, J. M., Lieber, C. S., e Black, M. (1989). Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. *Arch Biochem Biophys*, 271(2), 270-283.

Rawlins, M. D., Henderson, D. B., e Hijab, A. R. (1977). Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol*, 11(4), 283-286.

Renner, B., Clarke, G., Grattan, T., Beisel, A., Mueller, C., Werner, U., Koba, G e Brune, K. (2007). Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol*, 47(6), 715-726.

Ribeiro, M. I., Oliveira, A., Silva, H., Mendes, M., Almeida, M., e Silva, T. (2010). Prevalência da automedicação na população estudantil do Instituto Politécnico de Bragança. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 28, 41-48.

Riordan, S. M., e Williams, R. (2002). Alcohol exposure and paracetamol-induced hepatotoxicity. *Addict Biol*, 7(2), 191-206.

Rumack, B. H. (1984). Acetaminophen overdose in young children. Treatment and effects of alcohol and other additional ingestants in 417 cases. *Am J Dis Child*, 138(5), 428-433.

Rumack, B. H. (2002). Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*, 40(1), 3-20.

Rumack, B. H. (2004). Acetaminophen misconceptions. *Hepatology*, 40(1), 10-15.

Ryu, Y. S., Lee, J. H., Seok, J. H., Hong, J. H., Lee, Y. S., Lim, J. H., Kim, Y. M. e Hur, G. M. (2000). Acetaminophen inhibits iNOS gene expression in RAW 264.7 macrophages: differential regulation of NF-kappaB by acetaminophen and salicylates. *Biochem Biophys Res Commun*, 272(3), 758-764.

Sáiz, P. G., Bozal, F. F., Fernández, F. G., e Sánchez, C. S. (2010). Estudio sobre Automedicación en Población Universitaria Española. *REV CLÍN MED FAM*, 3, 99-103.

Salminen, W. F., Yang, X., Shi, Q., Greenhaw, J., Davis, K., e Ali, A. A. (2012). Green tea extract can potentiate acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol*, 50(5), 1439-1446.

Sarich, T., Kalhorn, T., Magee, S., al-Sayegh, F., Adams, S., Slattery, J., Goldstein, J., Nelson, S. e Wright, J. (1997). The effect of omeprazole pretreatment on acetaminophen metabolism in rapid and slow metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther*, 62(1), 21-28.

Sawalha, A. F. (2008). A descriptive study of self-medication practices among Palestinian medical and nonmedical university students. *Res Social Adm Pharm*, 4(2), 164-172.

Schiodt, F. V., Rochling, F. A., Casey, D. L., e Lee, W. M. (1997). Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med*, 337(16), 1112-1117.

Schmidt, L. E. (2005). Age and paracetamol self-poisoning. *Gut*, 54(5), 686-690.

Schmidt, L. E., e Dalhoff, K. (2003). The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther*, 18(10), 979-985.

Schmidt, L. E., Dalhoff, K., e Poulsen, H. E. (2002). Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*, 35(4), 876-882.

Seideman, P., Alvan, G., Andrews, R. S., e Labross, A. (1980). Relative bioavailability of a paracetamol suppository. *Eur J Clin Pharmacol*, 17(6), 465-468.

Seifert, C. F., Lucas, D. S., Vondracek, T. G., Kastens, D. J., McCarty, D. L., e Bui, B. (1993). Patterns of acetaminophen use in alcoholic patients. *Pharmacotherapy*, 13(4), 391-395.

Shankar, P. R., Partha, P., e Shenoy, N. (2002). Self-medication and non-doctor prescription practices in Pokhara valley, Western Nepal: a questionnaire-based study. *BMC Fam Pract*, 3, 17.

Slattery, J. T., Wilson, J. M., Kalhorn, T. F., e Nelson, S. D. (1987). Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: evidence of glutathione depletion in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 41(4), 413-418.

Snipes, J. A., Kis, B., Shelness, G. S., Hewett, J. A., e Busija, D. W. (2005). Cloning and characterization of cyclooxygenase-1b (putative cyclooxygenase-3) in rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 313(2), 668-676.

Stillings, M., Havlik, I., Chetty, M., Clinton, C., Schall, R., Moodley, I., Muir, N. e Little, S. (2000). Comparison of the pharmacokinetic profiles of soluble aspirin and solid paracetamol tablets in fed and fasted volunteers. *Curr Med Res Opin*, 16(2), 115-124.

Suchin, S. M., Wolf, D. C., Lee, Y., Ramaswamy, G., Sheiner, P. A., Facciuto, M., Marvin, M. R., Kim-Schluger, L. e Lebovics, E. (2005). Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by phenytoin, leading to liver transplantation. *Dig Dis Sci*, 50(10), 1836-1838.

Tanaka, E., Terada, M., e Misawa, S. (2000). Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role. *J Clin Pharm Ther*, 25(3), 165-175.

Tanaka, E., Yamazaki, K., e Misawa, S. (2000). Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects. *J Clin Pharm Ther*, 25(5), 325-332.

Thummel, K. E., Lee, C. A., Kunze, K. L., Nelson, S. D., e Slattery, J. T. (1993). Oxidation of acetaminophen to N-acetyl-p-aminobenzoquinone imine by human CYP3A4. *Biochem Pharmacol*, 45(8), 1563-1569.

Thummel, K. E., Slattery, J. T., e Nelson, S. D. (1988). Mechanism by which ethanol diminishes the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Pharmacol Exp Ther*, 245(1), 129-136.

Thummel, K. E., Slattery, J. T., Ro, H., Chien, J. Y., Nelson, S. D., Lown, K. E., e Watkins, P. B. (2000). Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clin Pharmacol Ther*, 67(6), 591-599.

Tomlinson, B., Young, R. P., Ng, M. C., Anderson, P. J., Kay, R., e Critchley, J. A. (1996). Selective liver enzyme induction by carbamazepine and phenytoin in Chinese epileptics. *Eur J Clin Pharmacol*, 50(5), 411-415.

Toussaint, K., Yang, X. C., Zielinski, M. A., Reigle, K. L., Sacavage, S. D., Nagar, S., e Raffa, R. B. (2010). What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther*, 35(6), 617-638.

Triggs, E. J., Nation, R. L., Long, A., e Ashley, J. J. (1975). Pharmacokinetics in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*, 8(1), 55-62.

Twycross, R., Pace, V., Mihalyo, M., e Wilcock, A. (2013). Acetaminophen (paracetamol). *J Pain Symptom Manage*, 46(5), 747-755.

Underhill, T. J., Greene, M. K., e Dove, A. F. (1990). A comparison of the efficacy of gastric lavage, ipecacuanha and activated charcoal in the emergency management of paracetamol overdose. *Arch Emerg Med*, 7(3), 148-154.

Vale, A. (2011). Paracetamol (acetaminophen). *Medicine*, 40, 144-146.

Von Mering, J. (1893). Beitrage zu Kenntniss der Antipyretica. *Ther Monatsch*, 7, 577-587.

Vuong, Q. V. (2014). Epidemiological evidence linking tea consumption to human health: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 54(4), 523-536.

Ward, B., BChir, M.B. e Alexander-Williams, J. Mark. (1999). Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain*, 2, 139-149.

Warner, T. D., Vojnovic, I., Giuliano, F., Jimenez, R., Bishop-Bailey, D., e Mitchell, J. A. (2004). Cyclooxygenases 1, 2, and 3 and the production of prostaglandin I₂: investigating the activities of acetaminophen and cyclooxygenase-2-selective inhibitors in rat tissues. *J Pharmacol Exp Ther*, 310(2), 642-647.

Watanabe, F. D., Shackleton, C. R., Cohen, S. M., Goldman, D. E., Arnaout, W. S., Hewitt, W., Colquhoun, S. D., Fong, T. L., Vierling, J. M., Busuttil, R. W. e Demetriou, A. A. (1997). Treatment of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure with a bioartificial liver. *Transplant Proc*, 29(1-2), 487-488.

Watkins, P. B., Kaplowitz, N., Slattery, J. T., Colonese, C. R., Colucci, S. V., Stewart, P. W., e Harris, S. C. (2006). Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296(1), 87-93.

Whitcomb, D. C., e Block, G. D. (1994). Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA*, 272(23), 1845-1850.

WHO. (2012). Guideline: Sodium Intake for adults and children. Geneva: World Health Organization.

Wong, L. T., Whitehouse, L. W., Solomonraj, G., e Paul, C. J. (1981). Pathways of disposition of acetaminophen conjugates in the mouse. *Toxicol Lett*, 9(2), 145-151.

Zafar, S. N., Syed, R., Waqar, S., Zubairi, A. J., Vaqar, T., Shaikh, M., Yousaf, W., Shahid, S. e Saleem, S. (2008). Self-medication amongst university students of Karachi: prevalence, knowledge and attitudes. *J Pak Med Assoc*, 58(4), 214-217.

Zand, R., Nelson, S. D., Slattery, J. T., Thummel, K. E., Kalhorn, T. F., Adams, S. P., e Wright, J. M. (1993). Inhibition and induction of cytochrome P4502E1-catalyzed oxidation by isoniazid in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 54(2), 142-149.

- Zhang, J. G., Ho, T., Callendrello, A. L., Crespi, C. L., e Stresser, D. M. (2010). A multi-endpoint evaluation of cytochrome P450 1A2, 2B6 and 3A4 induction response in human hepatocyte cultures after treatment with beta-naphthoflavone, phenobarbital and rifampicin. *Drug Metab Lett*, 4(4), 185-194.
- Zhao, L., e Pickering, G. (2011). Paracetamol metabolism and related genetic differences. *Drug Metab Rev*, 43(1), 41-52.
- Zyoud, S. H., Awang, R., Sulaiman, S. A., e Al-Jabi, S. W. (2011). Impact of serum acetaminophen concentration on changes in serum potassium, creatinine and urea concentrations among patients with acetaminophen overdose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 20(2), 203-208.

Anexos

Questionário

Este questionário insere-se no âmbito de uma Dissertação de Mestrado em Medicina Legal do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e tem como principal objetivo estudar os hábitos de consumo do paracetamol. Os dados obtidos são anónimos, confidenciais e destinam-se unicamente a fins académicos. Não existem respostas certas ou erradas, procure ser o mais exato possível, respondendo com sinceridade. Por favor, não deixe nenhuma questão por responder. Agradeço a sua disponibilidade e colaboração.

Dados Sociodemográficos

Sexo:

Feminino ☐ Masculino ☐

Idade: ____ anos

Nacionalidade: _____

Habilitações literárias:

≤ 4ª classe/ano ☐ ≤ 9º ano ☐ 12º ano ☐

Bacharelato ☐ Licenciatura ☐ Mestrado ☐ Doutoramento ☐

Profissão: _____

Distrito: _____

Hábitos

1. Consumo de álcool

1.1. Com que frequência consome bebidas alcoólicas?

- Não bebo ☐
- Diariamente ☐
- Uma vez por semana ☐
- Uma vez por mês ☐
- Duas vezes por mês ☐
- Até cinco vezes por ano ☐

2. Tabagismo

2.1 Fuma com regularidade?

- Sim ☐
- Não ☐
- Fumo esporadicamente ☐

3. Alimentares

3.1. Bebe pelo menos 8 copos de água por dia?

- Sim ☐
- Não ☐
- Talvez ☐

3.2. Consome sal em excesso nas refeições?

- Sim ☐
- Não ☐
- Não sei/desconheço ☐

3.3. Bebe café?

Sim ☐

Não ☐

Às vezes ☐

3.3.1 Se SIM (ou ÀS VEZES), quantos cafés por dia? _____

3.4. Tem por hábito beber chá?

Sim ☐

Não ☐

Às vezes ☐

3.4.1. Se SIM (ou ÀS VEZES), qual(ais)? _____

Perfil clínico

1. Assinale com um (X) se tem algum dos problemas abaixo mencionados:

Excesso de peso/obesidade ☐

Diabetes ☐

Hipertensão ☐

Colesterol elevado ☐

Problemas renais ☐

Outro(s) problema(s) de saúde/ doença(s) crónica(s) ☐ Qual(ais)? _____

1.1. Toma diariamente alguma medicação?

Sim ☐

Não ☐

1.1.1. Se SIM, qual? _____

2. Tem alguma alergia conhecida?

Sim ☐

Não ☐

2.1 Se SIM, qual? _____

Questionário

1. Alguma vez tomou Paracetamol?

Sim ☐

Não ☐

Não sei/desconheço ☐

2. Dos medicamentos referidos qual(ais) já tomou?

Panadol ☐ Ben-u-ron ☐ Tramadol+Paracetamol Generis ☐

Supofen ☐ Dafalgan ☐ Lisopan ☐

3. Alguma vez o fez sem indicação médica?

Sim ☐

Não ☐

4. Com que frequência toma o(s) medicamento(s) acima indicado(s)?

Mais do que uma vez por semana ☐

- Uma vez por semana ☐
- Uma vez por mês ☐
- Pontualmente ☐

5. Em que situações toma o(s) referido(s) medicamento(s)?

- Febre ☐ Dores de cabeça ☐ Dores musculares ☐
- Dores de garganta ☐ Dores menstruais ☐ Dores de dentes ☐
- Outra(s) ☐ Qual(ais)? _____

6. Qual a dose que toma habitualmente?

- 1 comprimido de 500 mg ☐
- 2 comprimidos de 500 mg ☐
- 1 comprimido de 1000 mg ☐
- 2 comprimidos de 1000 mg ☐
- Não sei ☐ (Prossiga para a questão 7)

6.1. De quanto em quanto tempo?

Apenas uma toma ☐

	De 6 em 6 horas	De 8 em 8 horas	De 12 em 12 horas
1 dia			
2 dias			
+ de 2 dias			
Até se sentir melhor			

7. Acha que esse medicamento pode interferir com outros medicamentos?

Sim

Não ☐

Não sei/desconheço ☐

8. Acha que esse medicamento pode provocar efeitos secundários por excesso de dose?

Sim ☐

Não ☐

Talvez ☐

9. Recomendaria a outra pessoa?

Sim ☐

Não ☐

10. Alguma vez se sentiu mal depois de ter tomado o medicamento?

Sim ☐

Não ☐